

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014057314

WPI Acc No: 2001-541527/200160

XRAM Acc No: C01-161638

New heterocyclic compounds are Rho kinase inhibitors for treating e.g.

hypertension, asthma and angina pectoris

Patent Assignee: KIRIN BEER KK (KIRI)

Inventor: IJIMA H; IWAKUBO M; OKADA Y; TAKAMI A

Number of Countries: 095 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200156988	A1	20010809	WO 2001JP721	A	20010201	200160 B
AU 200130564	A	20010814	AU 200130564	A	20010201	200173
EP 1256574	A1	20021113	EP 2001902730	A	20010201	200282
			WO 2001JP721	A	20010201	
JP 2001556838	X	20030617	JP 2001556838	A	20010201	200349
			WO 2001JP721	A	20010201	

Priority Applications (No Type Date): JP 200024292 A 20000201

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200156988 A1 J 362 C07D-209/48

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA

CH CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP

KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT

RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR

IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW

AU 200130564 A C07D-209/48 Based on patent WO 200156988

EP 1256574 A1 E C07D-209/48 Based on patent WO 200156988

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT

LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR

JP 2001556838 X C07D-209/48 Based on patent WO 200156988

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011850184 **Image available**

WPI Acc No: 1998-267094/199824

XRAM Acc No: C98-083220

New isoquinoline derivatives – useful in treatment of Helicobacter pylori infections

Patent Assignee: FUJISAWA PHARM CO LTD (FUJI)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10087629	A	19980407	JP 96269275	A	19960918	199824 B

Priority Applications (No Type Date): JP 96269275 A 19960918

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 10087629	A	54	C07D-217/24	

Abstract (Basic): JP 10087629 A

Isoquinoline derivatives of formula (I) and their N-oxides and salts are new. R1 = H, CN, acyl, OH or acyl(lower alkoxy); R2 = H or lower alkyl; X = O, NH, N(CHO), S, SO, SO2, NHCO or CONH; Y = heterocyclyl optionally substituted or phenyl substituted by R3, R4 and R5; R3 = H, lower alkyl or alkoxy, NO2, halo, (lower alkyl)thio or acyl(lower alkyl)thio; R4 = H, acylamino or N-acyl-N-(lower alkyl)amino optionally substituted, N,N-diacylamino, NO2, NH2 or amino(lower alkyl); R5 = H, lower alkyl, lower alkoxy, halo, (lower alkyl)thio or (lower alkyl)sulphonyl; E = lower alkylene; m = 0 or 1.

USE – (I) may be used for prevention and/or treatment of diseases due to Helicobacter pylori infection (claimed). They may be used in the treatment of peptic ulcer and gastric cancer.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; ISOQUINOLINE; DERIVATIVE; USEFUL; TREAT; INFECT

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-217/24

International Patent Class (Additional): A61K-031/47; C07D-217/22;

C07D-217/26; C07D-417/12

File Segment: CPI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-87629

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 217/24

C 0 7 D 217/24

A 6 1 K 31/47

A C L

A 6 1 K 31/47

A C L

A D U

A D U

A D Z

A D Z

C 0 7 D 217/22

C 0 7 D 217/22

審査請求 未請求 請求項の数9 F D (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平8-269275

(22) 出願日

平成8年(1996) 9月18日

(71) 出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72) 発明者 デイビット パレット

奈良県奈良市笹針町42-3

(72) 発明者 薮 英範

兵庫県宝塚市すみれが丘3-5-2-1105

(72) 発明者 高杉 寿

大阪府堺市百舌鳥梅北3-116-10

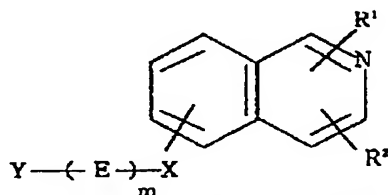
(74) 代理人 弁理士 ▲吉▼川 俊雄

(54) 【発明の名称】 新規イソキノリン誘導体、およびその医薬用途

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 *Helicobacter pylori* に対して抗菌活性を有するイソキノリン誘導体、およびその医薬上許容しうる塩の新規用途、イソキノリン誘導体、またはその医薬上許容しうる塩を含有する医薬、ならびに人間および動物における消化性潰瘍の予防および/または治療、および胃癌の予防方法を提供する。

【解決手段】 下記式：

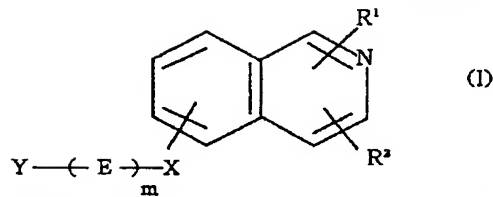


〔式中、R¹ は水素、シアノ基、アシル基など、R² は水素または低級アルキル基、Xは—O—、—NH—、—S—など、Yは置換基を有してもよい複素環基または芳香環基、Eは低級アルキレン基、mは0または1の整数を示す〕で表される化合物またはそのN-オキシドまたはその塩。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式：



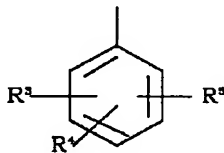
〔式中、 R^1 は水素、シアノ基、アシル基、水酸基またはアシル
(低級) アルコキシ基；

R^2 は水素または低級アルキル基；

X は $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、
 $\begin{array}{c} | \\ CHO \end{array}$

$-NHCO-$ または $-CONH-$ ；

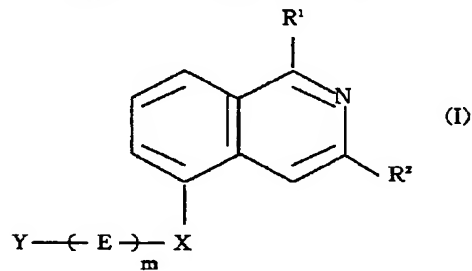
Y は適当な置換基を 1 個以上有していてもよい複素環基または式：



〔式中、 R^3 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン、低級アルキルチオ基またはアシル (低級) アルキルチオ基； R^4 は水素、適当な置換基を 1 個以上有していてもよいアシルアミノ基、 N 、 N -ジアシルアミノ基、適当な置換基を 1 個以上有していてもよい N -アシル- N -低級アルキルアミノ基、ニトロ基、アミノ基またはアミノ (低級) アルキル基； R^5

は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、低級アルキルチオ基または低級アルキルスルホニル基を意味する) で示される基； E は低級アルキレン基および m は 0 または 1 の整数をそれぞれ意味する〕で示される化合物またはその N -オキッドまたはその塩。

【請求項 2】 式：



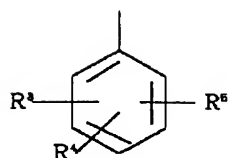
〔式中、 R^1 は水素、シアノ基、カルバモイル基、水酸基またはカルボキシ
(低級) アルコキシ基；

R^2 は水素または低級アルキル基；

X は $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、
 $\begin{array}{c} | \\ CHO \end{array}$
 $-NHCO-$ または $-CONH-$ ；

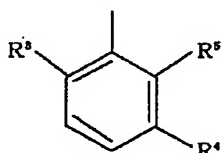
Y はハロゲン、低級アルカノイルアミノ基及びオキソ基から選ばれた適

当な置換基を 1~4 個有していてもよい複素環基または式：



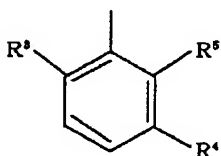
(式中、 R^3 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン、低級アルキルチオ基またはカルボキシ(低級)アルキルチオ基； R^4 は水素：水酸基、低級アルカノイル基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ基、カルボキシ基、複素環基、シアノ(低級)アルケニルチオ基、カルバモイル(低級)アルケニルチオ基及び低級アルキルアミノ基から選ばれた適当な置換基を1個有していてもよい低級アルカノイルアミノ基； N 、 N -ジ(低級)アルカノイルアミノ基；カルボキシ(低級)アルキル基、保護されたカルボキシ(低級)アルキル基及び複素環(低級)アルキル基から選ばれた適当な置換基を1個有していてもよい N -低級アルカノイル- N -(低級)アルキルアミノ基；低級アルキルスルファモイル基；ニトロ基；アミノ基またはアミノ(低級)アルキル基； R^5 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、低級アルキルチオ基または低級アルキルスルホニル基を意味する)で示される基； E は低級アルキレン基および m は0または1の整数をそれぞれ意味する]で示される請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R^1 が水素； R^2 が水素または低級アルキル基； X が $-O-$ または $-NH-$ ； Y が式：



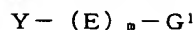
(式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ請求項2で定義されたものと同じ)で示される基； E が低級アルキレン基および m が0または1の整数である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 Y が式：

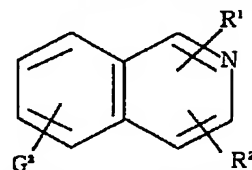


(式中、 R^3 はハロゲン； R^4 は低級アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ(低級)アルカノイルアミノ基、低級アルカノイル(低級)アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル(低級)アルカノイルアミノ基または低級アルキルスルホニル(低級)アルカノイルアミノ基； R^5 はハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する)である請求項3記載の化合物。

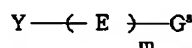
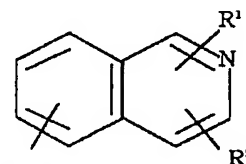
【請求項5】 請求項1記載の化合物またはその塩の製造法であって、(a)式：



[式中、 Y 、 E および m はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じで、 G^1 は保護された水酸基またはハロゲンを意味する]で示される化合物またはその塩を式：



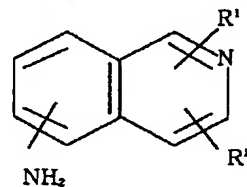
[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じで、 G^2 は水酸基またはメルカプト基を意味する]で示される化合物またはその塩と反応させて、式：



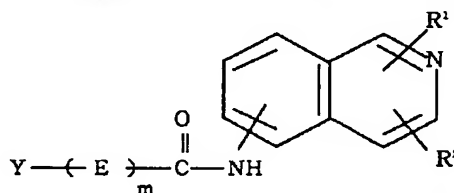
[式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、 E および m はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じで、 G^3 は $-O-$ または $-S-$ を意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、または(b)式：



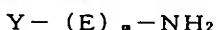
[式中、 Y 、 E および m はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ]で示される化合物またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を式：



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ]で示される化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させて、式：



[式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、 E および m はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、または(c)式：



[式中、 Y 、 E および m はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ]で示される化合物またはアミノ基におけ

20

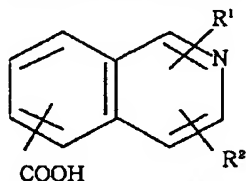
30

40

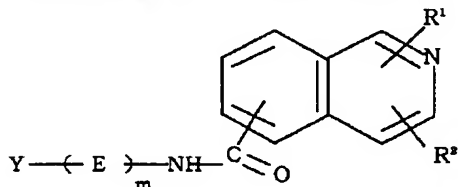
50

5

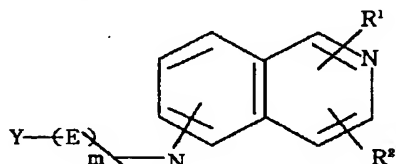
るその反応性誘導体またはその塩を式：



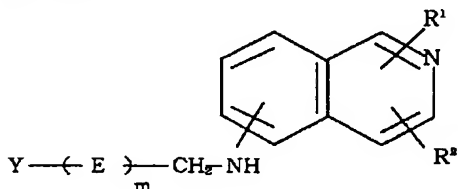
〔式中、R¹およびR²はそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ〕で示される化合物またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させて、式：



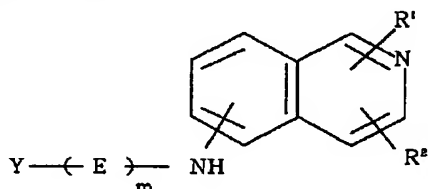
〔式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ〕で示される化合物またはその塩を得るか、または(d)式：



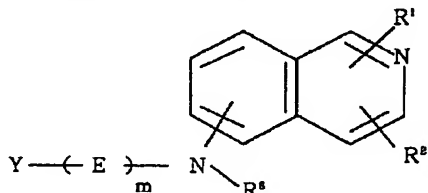
〔式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ〕で示される化合物またはその塩を水素化反応に付して、式：



〔式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ〕で示される化合物またはその塩を得るか、または(e)式：

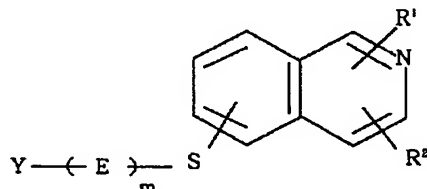


〔式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ〕で示される化合物またはその塩をアシル化反応に付して、式：

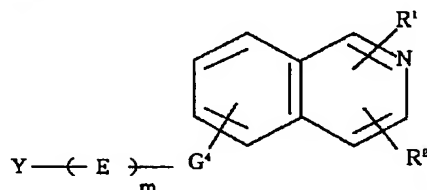


6

〔式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ請求項1で定義されたものと同じで、R⁶はアシル基を意味する〕で示される化合物またはその塩を得るか、または(f)式：



〔式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ請求項1で定義されたものと同じ〕で示される化合物またはその塩を酸化反応に付して、式：



〔式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ請求項1で定義されたものと同じで、G⁴は-SO-または-SO₂-を意味する〕で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記イソキノリン誘導体の製造方法。

【請求項6】 請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とする医薬。

【請求項7】 請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容しうる塩の医薬の製造への利用。

【請求項8】 請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容しうる塩の医薬としての用途。

【請求項9】 請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容しうる塩をヒトまたは動物に投与することからなる、Helicobacter pylori 感染に起因する疾患の予防および/または治療の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規イソキノリン誘導体、およびその塩の新規用途に関する。さらに詳細には、本発明は Helicobacter pylori に対して抗菌活性を有するイソキノリン誘導体およびその新規用途、イソキノリン誘導体またはその塩を含有する医薬組成物、ならびに人間および動物における消化性潰瘍の予防および/または治療、および胃癌の予防方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】現在、胃潰瘍および十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍の治療に、H₂-ブロッカーおよびプロトンポンプ阻害剤等の酸分泌抑制剤、および粘膜防御因子増強剤が主に用いられている。H₂-ブロッカーおよびプロトンポンプ阻害

剤の使用は治療期間を短縮するが、疾患の再発の問題がまだ解決されていない。Helicobacter pylori (以下 H. pylori と略称) はヒト胃上皮の粘液層で発見されたグラム陰性菌であり、H. pylori 感染は慢性胃炎および消化性潰瘍 (例えば、胃潰瘍および十二指腸潰瘍) 等の胃腸疾患を誘発することが発見された。難治性潰瘍の治療および潰瘍再発の予防のための H. pylori 除菌の効果の報告数が増えている。H. pylori に対して抗菌活性を有する薬物は、胃炎および潰瘍の治療および/または予防に有用であり、そのような薬理作用を有する新規薬物が望まれている。

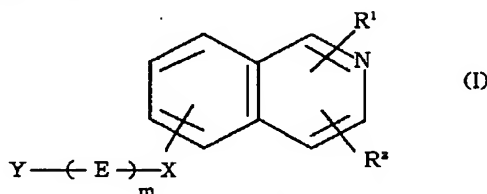
【0003】本発明の一つの目的は、H. pylori に対して抗菌活性を有するイソキノリン誘導体およびその医薬上許容しうる塩の新規用途を提供することにある。該イソキノリン誘導体およびその医薬上許容しうる塩は、抗 H. pylori 剤、抗胃炎剤、抗潰瘍剤および抗癌剤として有用である。該イソキノリン誘導体およびその医薬上許容しうる塩は、抗 H. pylori

剤、抗胃炎剤、抗潰瘍剤および抗癌剤として、H₂-ブロッカーおよびプロトンポンプ阻害剤等の酸分泌抑制剤と併用してもよい。本発明の更なる目的は、人間および動物における H. pylori 感染に起因する疾患の予防および/または治療処置のための、該イソキノリン誘導体またはその医薬上許容しうる塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することにある。本発明の更なる目的は、人間および動物における胃炎、潰瘍 (例えば、消化性潰瘍 (例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合性潰瘍等) 等)、MALTYリンパ腫、非潰瘍消化不良、および胃癌等の H. pylori 感染に起因する疾患の予防および/または治療のための処置方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の目的化合物であるイソキノリン誘導体は新規であり、下記的一般式 (I) で表わされ、その塩も含まれる。

式：



【式中、R¹は水素、シアノ基、アシル基、水酸基またはアシル

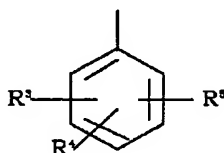
(低級) アルコキシ基；

R²は水素または低級アルキル基；

Xは-O-, -NH-, -N-, -S-, -SO-, -SO₂-,
|
CHO

-NHCO-または-CONH-；

Yは適当な置換基を1個以上有してもよい複素環基または式：

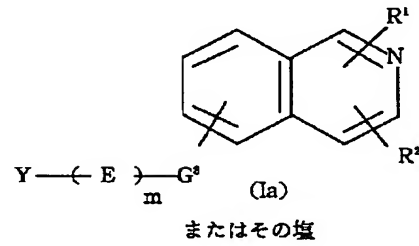
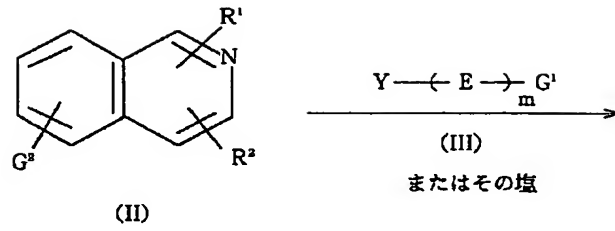


(式中、R³は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン、低級アルキルチオ基またはアシル (低級) アルキルチオ基；R⁴は水素、適当な置換基を1個以上有してもよいアシルアミノ基、N, N-ジアシルアミノ基、適当な置換基を1個以上有してもよいN-アシル-N-低級アルキルアミノ基、ニトロ基、アミノ基またはアミノ (低級) アルキル基；R⁵は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲ

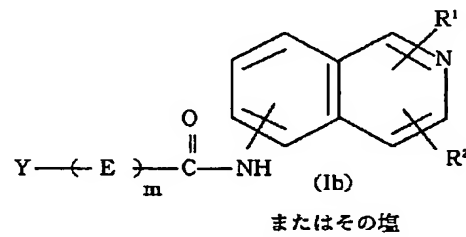
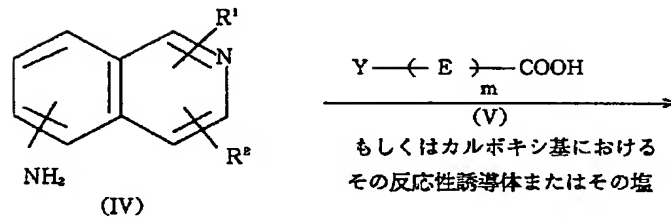
ン、低級アルキルチオ基または低級アルキルスルホニル基を意味する) で示される基；Eは低級アルキレン基およびmは0または1の整数をそれぞれ意味する] で示される化合物またはそのN-オキッドまたはその塩。

【0005】該イソキノリン誘導体 (I) およびその塩は、下記の反応式で示される方法により製造することができる。

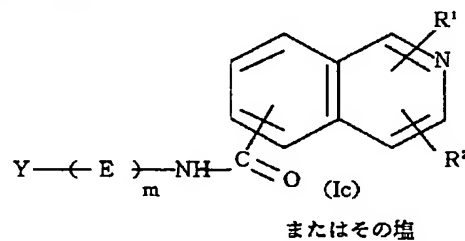
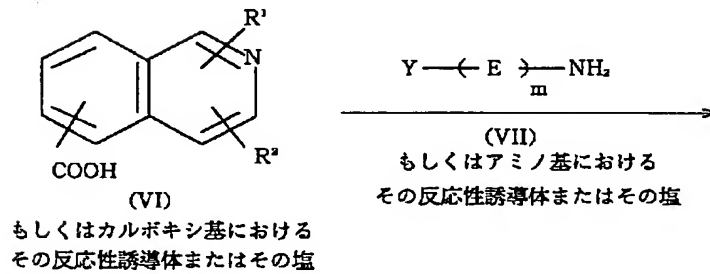
製造法1



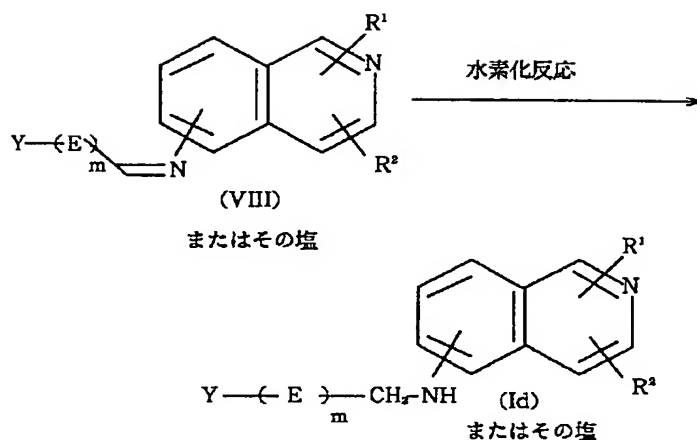
【0006】製造法2



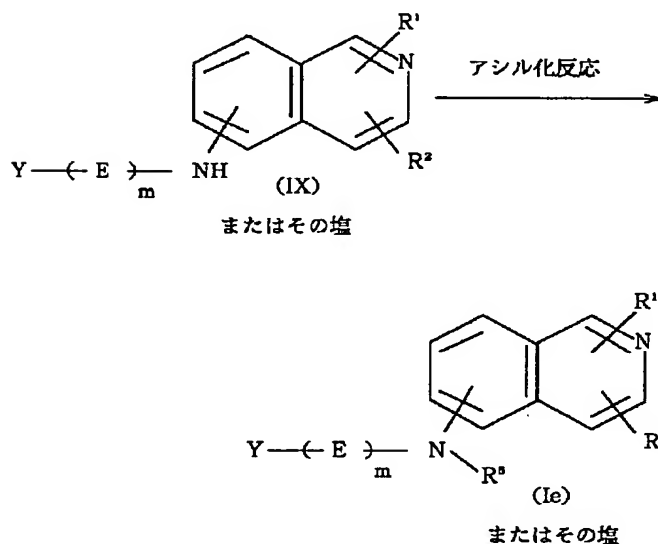
【0007】製造法3



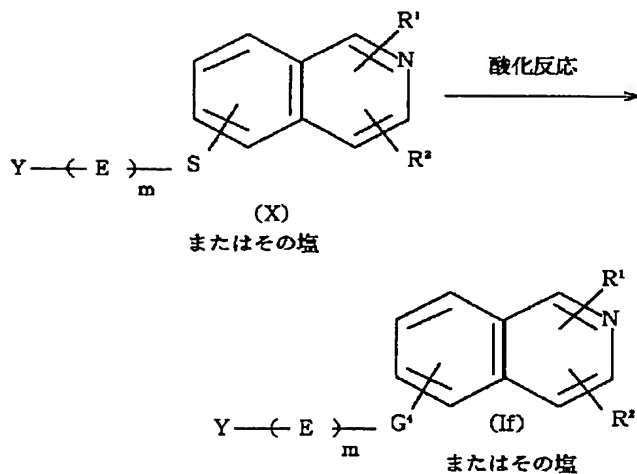
【0008】製造法4



【0009】製造法5



【0010】製造法6



【0011】(上記式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、 E および m はそれぞれ前記定義の通りであり； R^6 はアシル基； G^1 は保護された水酸基またはハロゲン； G^2 は水酸基またはメルカプト基； G^3 は $-O-$ または $-S-$ ； G^4 は $-SO-$ または $-SO_2-$ をそれぞれ意味する)。

【0012】本明細書の前記および後記の記載において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下に詳細に説明する。

【0013】「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1ないし6個（好ましくは1ないし4個）を意味す

る。

【0014】「低級アルキル基」の好適な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等のような炭素数1ないし6の直鎖もしくは分枝鎖アルキルが挙げられる。

【0015】「低級アルキルアミノ基」、「(低級)アルキルアミノ基」、「アミノ(低級)アルキル基」、「カルボキシ(低級)アルキル基」、「カルボキシ(低級)アルキルチオ基」、「低級アルキルチオ基」、「アシル(低級)アルキルチオ基」、「低級アルキルスルフィニル基」、「低級アルキルスルフィニル(低級)アルカノイルアミノ基」、「低級アルキルスルホニル基」、「低級アルキルスルホニル(低級)アルカノイルアミノ基」、「低級アルキルスルファモイル基」および「複素環(低級)アルキル基」における好適な低級アルキル部分および(低級)アルキル部分としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等のような1から6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルが挙げられ、好ましくはC₁-C₅アルキルであり、より好ましくはメチル、エチル、プロピルである。

【0016】「低級アルキレン基」の好適な例としては、メチレン、ジメチルメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、メチルトリメチレン、ジメチルエチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等のような炭素原子1ないし6個(好ましくは1ないし4個)を有する直鎖または分岐鎖アルキレン基が挙げられ、より好ましいのはメチレン、エチレンである。

【0017】「低級アルケニル基」の好適な例としては、ビニル、1-プロペニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-ペンテニル等が挙げられる。

【0018】「シアノ(低級)アルケニルチオ基」および「カルバモイル(低級)アルケニルチオ基」における好適な低級アルケニル部分としては、ビニル、1-プロペニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-ペンテニル等が挙げられ、より好ましいのはビニルである。

【0019】「低級アルコキシ基」、「アシル(低級)アルコキシ基」、「カルボキシ(低級)アルコキシ基」、「低級アルコキシイミノ基」における好適な低級アルコキシ部分および(低級)アルコキシ部分としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のような直鎖または分枝鎖アルコキシが挙げられ、好ましくはC₁-C₄アルコキシであり、より好ましくはメトキシ、エトキシ、tert-ブトキシである。

【0020】好適な「アシル」としては、例えばホルミ

ル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、sec-ペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等の低級アルキルスルホニル基、例えばフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のアリールスルホニル基、例えばベンゾイル、ナフトイル等のアロイル基、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル(低級)アルカノイル基、例えばシクロヘキシルアセチル、シクロペンチルアセチル等のシクロ(低級)アルキル(低級)アルカノイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のアル(低級)アルコキシカルボニル基、例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等のアリールカルバモイル基、例えばチエニルスルホニル、フリルスルホニル、ピリジルスルホニル等の複素単環スルホニル基のような複素環スルホニル基等が挙げられ、なかでも好ましいものはアセチル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニルである。前記アシル基は、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素のようなハロゲン、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の低級アルコキシ基、ニトロ基、例えばクロロメチル、プロモメチル、クロロプロピル、1, 2-ジクロロエチル、1, 2-ジプロモエチル、2, 2-ジクロロエチル、トリフルオロメチル、1, 2, 2-トリクロロエチル等のモノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキル基等のような適当な置換基1ないし3個で置換されていてもよい。

【0021】「アシルアミノ基」、「アシル(低級)アルコキシ基」、「アシル(低級)アルキルチオ基」、「低級アルカノイルアミノ基」、「(低級)アルカノイルアミノ基」、「低級アルカノイル(低級)アルカノイルアミノ基」、「ヒドロキシ(低級)アルカノイルアミノ基」、「低級アルキルスルフィニル(低級)アルカノイルアミノ基」および「低級アルキルスルホニル(低

級) アルカノイルアミノ基」における好適なアシル部分、低級アルカノイル部分および(低級) アルカノイル部分としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等、メチルスルホニル、エチルスルホニル等、フェニルスルホニル、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等、チエニルスルホニル、フリルスルホニル基等を挙げることができ、これらの中でも好ましいものはアセチルである。

【0022】「適当な置換基を1個以上有していてもよいアシルアミノ基」および「適当な置換基を1個以上有していてもよいN-アシル-N-低級アルキルアミノ基」の「適当な置換基」としては、ヒドロキシ、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素)、低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、アミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル等)、低級アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、2-ヒドロキシエチルチオ等)、アリールチオ(例えば、フェニルチオ等)、低級アルキルスルフィニル(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、2-ヒドロキシエチルスルフィニル等)、低級アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、2-ヒドロキシエチルスルホニル等)、アリールスルフィニル(例えば、フェニルスルフィニル等)、アリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル等)、複素環基等を挙げることができる。

【0023】「複素環基」「複素環(低級)アルキル基」における好適な複素環部分としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子のようなヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基が挙げられる。特に好ましい複素環基としては、窒素原子1~4個を含む不飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジルおよびそのN-オキシド、ジヒドロビリジル、テトラヒドロビリジル、プリミジル、ピラジニル、ビリダジニル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル(例えば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル等)、トリアゾリル(例えば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル等)、テトラジニル、テトラゾリル(例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等)等；窒素原子1~4個を含む飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例え

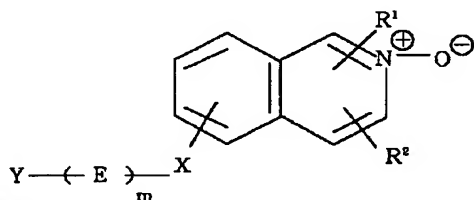
ばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル等；窒素原子1~4個を含む不飽和縮合複素環基、例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロビリジニル、テトラゾロビリダジニル(例えばテトラゾロ[1, 5, b]ビリダジニル等)、ジヒドロトリアゾロビリダジニル等；イオウ原子1~2個を含む不飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例えばチエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル等；イオウ原子1~2個を含む不飽和縮合複素環基、例えばベンゾチエニル、ベンゾジチイニル等；酸素原子1個を含む不飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例えばフリル等；酸素原子1~2個を含む不飽和縮合複素環基、例えばベンソフラニル等；酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(例えば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル等)等；酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を含む飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例えばモルホリニル、シドノリル等；酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和縮合複素環基、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラザニル等；イオウ原子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例えばチアゾリル、1, 2-チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリル(例えば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル等)、ジヒドロチアジニル等；イオウ原子1~2個および窒素原子1~3個を含む飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基、例えばジヒドロオキサチイニル等；酸素原子1個およびイオウ原子1~2個を含む不飽和縮合複素環基、例えばベンズオキサチイニル等のような複素環基等が挙げられる。このように定義される複素環部分は、アミノ、オキシ、塩素のようなハロゲン、前記定義のような低級アルキル等の適当な置換基を有していてもよい。置換基を有する複素環基の好適な例としては、ハロゲンを有するチアゾリル(例えば、2-アセトアミド-5-クロロチアゾリル等)が挙げられる。

【0024】好適な「保護された水酸基」としては、水酸基が慣用のヒドロキシ保護基によって保護されている

もの（例えばアシルオキシ）を挙げることができる。慣用のヒドロキシ保護基としては、前述のアシル；モノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキル（例えば、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フェネチル、ナフチルメチル等）等のアル（低級）アルキル；トリ（低級）アルキルシリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリル等）、トリアリールシリル（例えば、トリフェニルシリル等）、トリアル（低級）アルキルシリル（例えば、トリベンジルシリル等）等のトリ置換シリル等を挙げることができる。

【0025】好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0026】目的化合物（I）のN-オキシドとは、式：



（上記式中、R¹、R²、Y、Eおよびmはそれぞれ前記定義の通り）で示される化合物をいう。

【0027】目的化合物（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I d）、（I e）、（I f）および化合物（I I）、（I I I）、（I V）、（V）、（V I）、（V I I）、（V I I I）、（I X）、（X）の好適な塩類は、慣用の無毒性の塩すなわち各種塩基との塩ならびに酸付加塩を挙げることができる。より具体的には、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アンモニウム塩のような無機塩基との塩；有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等）等のような有機塩基との塩；無機酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等）；有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩（例えば、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）；塩基性または酸性アミノ酸との塩（例えば、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）等が挙げられる。

【0028】目的化合物（I）の製造法を次に詳細に説明する。

製造法1

目的化合物（I a）またはその塩は、化合物（I I）ま

たはその塩を化合物（I I I）またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応は、化合物（I I）またはその塩に塩基を加え、次に化合物（I I I）またはその塩と反応させることによって行われる。適当な塩基としては、例えばアルカリ金属（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム、カルシウム等）、それらの金属の水素化物、水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、アルカリ金属アルコキサイド（例えばナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムtert-ブトキサイド等）、アルカリ金属酢酸塩、アルカリ土類金属リン酸塩、アルカリ金属リン酸水素塩（例えばリン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等）、アルカリ金属ヘキサメチルジシラジト、トリ（低級）アルキルアミン（例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等）、ピリジンまたはその誘導体（例えばピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等）、N-（低級）アルキルモルホリン（例えばN-メチルモルホリン等）、N、N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン等のような無機および有機の塩基を挙げることができる。反応は通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド等の慣用の溶媒、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温、または加温下で反応は行われる。

【0029】製造法2

目的化合物（I b）またはその塩は、化合物（I V）もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物（V）もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応は、カルボキシ基をアミド結合（-CON-）に変える常法により行うことができる。化合物（V）のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。その好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換リン酸（例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等）、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸、低級アルカンスルホン酸（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）、脂肪族カルボン酸（例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等）もしくは芳香族カルボン酸（例えば安息香酸等）等の酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性化アミド；活性化エステル（例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチ

10

20

30

40

50

ルイミノメチル $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等)；もしくはN-ヒドロキシ化合物(例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等)とのエステル等を挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(V)の種類に応じてこれらの中から適宜選択することができる。

【0030】化合物(IV)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(IV)をアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物と反応させて生成されるシッフ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物(IV)をビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のシリル化合物と反応させて生成されるシリル誘導体；化合物(IV)を三塩化燐またはホスゲンと反応させて生成される誘導体等を挙げることができる。反応は通常、水、アルコール(例えばメタノール、エタノール等)、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等の慣用の溶媒、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。これらの溶媒中、親水性溶媒は水との混合物として使用することもできる。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温、または加温下で反応は行われる。

【0031】本反応において、化合物(V)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合、反応は慣用の縮合剤の存在下で行なうことが好ましく、縮合剤の例としては、カルボジイミド類またはその塩(例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはその塩酸塩、ジフェニル燐酸アジド、ジエチル燐酸シアニド、塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン等)；トリアゾール類(例えば1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-ク

ロ-1H-ベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等)；イミダゾール類(例えばN, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール等)；ケテンイミン化合物(例えばペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン等)；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリ燐酸エチル；ポリ燐酸イソプロピル；オキシ塩化燐(塩化ホスホリル)；ジフェニル燐酸クロリド；トリフェニルホスフィン；三塩化燐；塩化チオニル；塩化オキサリル；ハロビリジニウム塩(例えばヨウ化2-クロロ-1-メチルビリジニウム等)；塩化シアヌル；ハロ蟻酸低級アルキル(例えばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピル等)；2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド・分子内塩；N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐等との反応によって調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬；等を挙げることができる。本反応は、またアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属重炭酸塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、トリ(低級)アルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピリジンまたはその誘導体(例えば、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等)、N-(低級)アルキルモルホリン(例えば、N-メチルモルホリン等)、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機または有機の塩基の存在下で行うこともできる。

【0032】製造法3

目的化合物(Ic)またはその塩は、化合物(VI)もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物(VII)もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応は、実質的に製造法2と同様にして行われる。従ってこの反応の条件等については、前記製造法2の説明を参照すればよい。

【0033】製造法4

目的化合物(Id)またはその塩は、化合物(VII)またはその塩をC=N結合の水素化反応に付すことによって製造することができる。還元には、例えば、アルカリ金属ホウ素水素化物(例えば、水素化ホウ素ナトリウム等)による化学還元およびパラジウム触媒(例えば、パラジウム-炭素等)による触媒還元等が挙げられる。反応は通常、水、アルコール(例えばメタノール、エタノール等)、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の慣用の溶媒、または反応に悪影響を及ぼさな

い任意の他の有機溶媒中で行われる。これらの溶媒中、親水性溶媒は水との混合物として使用することもできる。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温、または加温下で反応は行われる。

【0034】製造法5

目的化合物(Ie)またはその塩は、化合物(IX)またはその塩をアシル化反応に付すことによって製造することができる。このアシル化反応で使用される好適なアシル化剤としては、酸ハライドが一般的であるが、酸無水物でもよい。反応は通常、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン等の慣用の溶媒またはそれらの混合物の中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中でも行われる。反応温度は特に限定されず、通常冷却下、室温または加熱下で反応は行われる。本反応は通常、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属重炭酸塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、トリ(低級)アルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピリジンまたはその誘導体(例えば、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等)、N-(低級)アルキルモルホリン(例えば、N-メチルモルホリン等)、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機または有機の塩基の存在下で行われる。

【0035】製造法6

目的化合物(I f)またはその塩は、化合物(X)またはその塩を酸化反応に付すことによって製造することができる。この反応で使用されるチオ基(-S-)の好適な酸化剤としては、例えば過マンガン酸カリウム、クロム化合物(例えば三酸化クロム、クロム酸、クロム酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸ピリジニウム等)、m-クロロ過安息香酸などを挙げることができる。チオ基をスルフィニル基(-SO-)に酸化する場合にはm-クロロ過安息香酸が、スルホニル基(-SO₂-)に酸化する場合には過マンガン酸カリウムが一般的に使用される。反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等の慣用の溶媒、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常冷却下、室温または加温下で反応は行われる。

【0036】上記製造法で得られた化合物は、粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、または再沈澱等の常

法により単離、精製することができる。

【0037】この方法の原料化合物は、例えば、後記製造例に記載した方法により製造することができる。

【0038】それぞれの目的化合物(I)には、不斉炭素原子または二重結合に基づく光学異性体および幾何異性体のような1またはそれ以上の立体異性体を含むことがあるが、そのような異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲に包含される。イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、溶媒和(例えば、包接化合物(例えば、水和物等))を含む。

【0039】イソキノリン誘導体(I)およびその塩は、それらの結晶形態および非結晶形態の両方を含む。

【0040】イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、胃液のような強酸にも安定である。

【0041】イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、H. pylori に対する抗菌活性を有し、胃炎、潰瘍(例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合性潰瘍)、MAL Tリンパ腫および非潰瘍消化不良の予防および/または治療、および胃癌の予防に有用である。

【0042】イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、慢性胃炎および消化性潰瘍(例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合性潰瘍)、MAL Tリンパ腫および非潰瘍消化不良の予防および/または治療、および胃癌の予防のため、H₂-ブロッカー(例えば、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン等)またはプロトンポンプ阻害剤(例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール等)等の酸分泌抑制剤と共に投与してもよい。

【0043】イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、H₂-ブロッカー(例えば、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン等)またはプロトンポンプ阻害剤(例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール等)等の酸分泌抑制剤と共に投与する場合、胃炎、潰瘍(例えば、消化性潰瘍(例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合性潰瘍等)等)、MAL Tリンパ腫、非潰瘍消化不良および胃癌等のHelicobacter pylori 感染に起因する疾患の予防および/または治療に特に有用である。

【0044】特に、イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、H. pylori に対して選択的抗菌活性を有するため、他の有用な腸内細菌に悪影響を及ぼすことなく H. pylori に選択的に作用することができる。従って、イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、H. pylori 除菌に利用でき、潰瘍の治療および/または潰瘍の再発の予防に有用である。該イソキノリン誘導体(I)およびその医薬上許容しうる塩は、潰瘍の治療および/または潰瘍の再発の予防のため、H₂-ブロッカー(例えば、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン

10

20

30

40

50

等)またはプロトンポンプ阻害剤(例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール等)等の酸分泌抑制剤と共に投与してもよい。

【0045】

【発明の効果】目的化合物(I)の有用性を示すために、目的化合物(I)の代表的化合物についての薬理試験結果を以下に示す。

試験例: *Helicobacter pylori* に対する抗菌活性

【0046】(1) 試験方法

Helicobacter pylori に対する *in vitro* 抗菌活性を、後記の2倍寒天平板希釈法により測定した。*Helicobacter pylori* を、3%ウマ血清および2%デンプンを含有するブル

試験菌株	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>H. pylori</i> FP 1757	< 0.02

20

【0049】治療の目的で本発明の化合物(I)およびその医薬上許容しうる塩は、そのまま、あるいは経口または非経口投与に適した有機または無機の固体状または液状賦形剤のような医薬上許容しうる担体と混合して該化合物を有効成分として含有する医薬製剤の形態で使用する事ができる。医薬製剤としては、カプセル、錠剤、糖衣錠、顆粒、溶液、懸濁液またはエマルジョンが挙げられる。所望に応じてこれら製剤中に、補助成分、安定化剤、潤滑剤、乳化剤、緩衝剤およびラクトース、シアル酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、

30

コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂およびエチレングリコールのようなその他の通常使用される添加剤を含有させてもよい。

【0050】化合物(I)の投与量は、患者の年齢および状態により変わり、平均1回投与量約0.1mg、1mg、10mg、25mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgおよび2000mgが潰瘍の治療に有効である。一般に、1日当たり0.1mg/個体〜約2000mg/個体の量を投与すればよい。化合物(I)を酸分泌抑制剤と併用する場合、化合物(I)の酸分泌抑制剤に対する重量比は、次の範囲である。

化合物(I)/酸分泌抑制剤=0.01/1〜100/1

好ましい範囲は、次の範囲である。

化合物(I)/酸分泌抑制剤=1/1〜100/1

より好ましい範囲は、次の範囲である。

化合物(I)/酸分泌抑制剤=2.5/1〜50/1

【0051】

セラ(*Bruceella*)寒天平板上で37℃、3日間、10%CO₂下で培養し、McFarland No. 1の濁度までブルセラブロスに懸濁させた。この懸濁液を、各濃度段階の試験化合物を含有する7%ウマ血液を補充したブルセラ寒天上に接種し、37℃、3日間、10%CO₂下で培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)を $\mu\text{g/ml}$ で表した。

【0047】(2) 試験化合物

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン(実施例6の化合物)

【0048】(3) 試験結果

【表1】 *Helicobacter pylori* に対する抗菌活性

【実施例】以下、製造例および実施例に従って、この発明をさらに詳細に説明する。

製造例1

2-メトキシベンズアルデヒド(2.0g)および2, 2-ジメトキシエチルアミン(1.54g)のベンゼン(50ml)溶液を5時間還流させる。水を共沸除去する。混合物は溶媒を除去後、残渣をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、クロロギ酸エチル(1.4ml)を-10℃で添加する。混合物を室温まで温め、亜リン酸トリメチル(2.1ml)を加え、室温で3日間攪拌したのち、減圧濃縮する。得られた油状物を塩化メチレン(20ml)に溶解したのち、四塩化チタン(9.7ml)を0℃で添加し、混合物を1時間還流させる。冷却後、0℃の水酸化ナトリウム30%水溶液(50ml)を加え、濾過する。残渣を塩化メチレンで洗浄する。有機層を3N塩酸で抽出する。抽出液を合わせ塩化メチレンを加え、水酸化ナトリウム30%水溶液で中和する。混合物を塩化メチレンで抽出する。抽出液を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮する。得られた粗油状物(1.3g)をメタノール/塩化メチレン(1/9)混合液を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(50ml)にかけ、8-メトキシイソキノリン(1.3g)を得る。

NMR(DMSO-d₆, δ): 4.02(3H, s), 7.12(1H, d, J=7.7Hz), 7.50(1H, d, J=8.2Hz), 7.71(1H, t, J=8.0Hz), 7.78(1H, d, J=5.7Hz), 8.52(1H, d, J=5.7Hz), 9.49(1H, s)

50 MASS(m/z): 160(MH⁺)

【0052】製造例2

三臭化ホウ素の塩化メチレン (6.28 ml) 1.0M 溶液に8-メトキシイソキノリンを室温で加える。混合物を1時間還流させたのち、水酸化ナトリウム30%水溶液 (19 ml) で中和を行い、減圧濃縮する。得られた残渣をメタノールで洗浄する。有機層を合わせ、減圧濃縮し、残渣をメタノール/塩化メチレン (1/9) 混合液を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50 ml) につけ、8-ヒドロキシイソキノリン (151 mg) を固形物として得る。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.98 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=7.6$ および 8.2 Hz), 7.70 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9.45 (1H, s), 10.68 (1H, s)

MASS (m/Z) : 146 (MH⁺)

【0053】製造例3

3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルアルコール (5.0 g) のクロロホルム (50 ml) 溶液に二酸化マンガン (18.8 g) を加え、還流下に3時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンズアルデヒド (4.34 g) を白色固形物として得る。

IR (KBr) : 1689, 1585 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.28 (3H, s), 7.40 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 10.47 (1H, s)

MASS (m/Z) : 232 (MH⁺)

【0054】製造例4

5-ヒドロキシイソキノリン (5.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を0~5℃に冷却し、60%水素化ナトリウム (1.36 g) を加え、15分間攪拌する。次に塩化N, N-ジメチルチオカルバモイル (4.22 g) を添加し、混合液を0~5℃で10分間、室温で30分間、次に60℃で1時間攪拌する。反応混合液を冷却し、1N水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (3回)、飽和食塩水 (2回)、水 (3回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (1:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (200 g) につけ、N, N-ジメチルチオカルバミン酸O- (5-イソキノリル) (6.0 g) を黄色粉末として得る。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.44 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.52 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 7.65-7.76 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.54 (1

H, d, $J=5.9$ Hz), 9.40 (1H, s)

MASS (m/Z) : 233 (MH⁺)

【0055】製造例5

N, N-ジメチルチオカルバミン酸O- (5-イソキノリル) (5.685 g) を予め210~220℃に加熱した油浴上に置き5時間加熱する。室温に冷却し、得られた固形物を、酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (250 g) につけ、目的とするN- (5-イソキノリルチオカルボニル) -N, N-ジメチルアミンの黄色固形物 (3.1 g) とともにN, N-ジメチルチオカルバミン酸O- (5-イソキノリル) の回収物 (1.58 g) を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 3.03, 3.09, 3.23, 3.27 (total 6H, each s), 7.50-7.66 (1H, m), 7.96-7.99 (1H, m), 8.04-8.08 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.27 (1H, s)

MASS (m/Z) : 233 (MH⁺)

【0056】製造例6

N- (5-イソキノリルチオカルボニル) -N, N-ジメチルアミン (1.0 g) のメタノール (20 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (21.5 ml) を加えて、1時間還流させる。反応混合物を冷却し、次に減圧濃縮乾固させる。残渣に水を加え、水溶液をクロロホルムで1回洗浄する。水層を部分蒸発させて有機溶媒を除去したのち、酢酸でpH 5.8~6.0に調整する。生成した沈澱を濾過で集め、水洗、乾燥して、5-イソキノリンチオール (618.7 mg) を橙色粉末として得る。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 5.85-6.60 (1H, br. s), 7.54-7.61 (1H, m), 7.87-8.00 (3H, m), 8.57 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.33 (1H, s)

MASS (m/Z) : 162 (M⁺)

【0057】製造例7

3-アミノ-2, 6-ジクロロ-1- (ジフェニル-*t*-ブチルシリルオキシメチル) ベンゼン (10.0 g) の塩化メチレン/ピリジン/無水酢酸 (1:1:1) 混合液 (30 ml) の溶液に4-ジメチルアミノピリジン (5 mg) を加え、室温で5時間攪拌する。氷を加え、混合物を15分間攪拌後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、更に15分間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2回)、1N塩酸 (4回) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン1M溶液 (51 ml) を加え、室温で62時間攪拌する。溶液に1N塩酸を添加したのち、酢酸エチルで5回抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(200g)にかけ、3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルアルコール(4.43g)を固形物として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 (3H, s), 4.70 (2H, d, J=5.3Hz), 5.24 (1H, t, J=5.3Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz), 9.57 (1H, s)

MASS (m/Z) : 234 (M⁺)

【0058】製造例8

3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルアルコール(4.23g)の塩化メチレン/酢酸エチル(1:1)混液(80ml)の溶液を0~5℃に冷却し、トリエチルアミン(2.38g)を加え、次に塩化メタンスルホン(2.28g)を10分間で滴下する。1時間後、溶液を酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、メタンスルホン酸3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジル(5.40g)を灰白色固形物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.27 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.39 (1H, d, J=9.0Hz), 7.65 (1H, br. s), 8.45 (1H, d, J=9.0Hz)

MASS (m/Z) : 312 (M⁺)

【0059】製造例9

製造例8と同様にして下記の化合物を得る。

メタンスルホン酸2-クロロ-5-ニトロベンジル
NMR (CDCl₃, δ) : 3.15 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.7および8.8Hz), 8.39 (1H, d, J=2.7Hz)
MASS (m/Z) : 266 (MH⁺)

【0060】製造例10

ホウ水素化ナトリウム(150mg)のエタノール(10ml)懸濁液に2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒド(1.0g)を0℃で添加し、室温で30分間攪拌する。水を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して2-クロロ-6-ニトロベンジルアルコール(1.0g)を固形物として得る。

IR (KBr) : 1531 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (1H, t, J=7.4Hz), 4.93 (2H, d, J=7.4Hz), 7.43 (1H, t, J=8.1Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.2および8.1Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz)

【0061】製造例11

製造例8と同様にして下記の化合物を得る。

メタンスルホン酸2-クロロ-6-ニトロベンジル

NMR (CDCl₃, δ) : 3.09 (3H, s), 5.63 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.1Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.3および8.1Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.3および8.1Hz)

MASS (m/Z) : 266 (MH⁺)

【0062】製造例12

2-アセトアミド-4-クロロメチルチアゾール(4.763g)およびN-クロロスクシンイミド(3.338g)のクロロホルム(200ml)溶液を加熱し1.5時間還流させる。反応混合物を室温に冷却後、濾過し、濾液を減圧濃縮乾固させる。残渣に水を加え、濾過分離した固形物を完全に水洗し、乾燥する。固形物をベンゼンから再結晶し、2-アセトアミド-5-クロロ-4-クロロメチルチアゾール(2.0g)を薄褐色粉末として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.15 (3H, s), 4.68 (2H, s), 12.52 (1H, s)

MASS (m/Z) : 225 (MH⁺)

【0063】製造例13

2-アセトアミド-5-クロロ-4-クロロメチルチアゾール(1.0g)のアセトン(20ml)溶液にヨウ化ナトリウム(1.33g)を加え、室温で2時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(1回)、水(2回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、2-アセトアミド-5-クロロ-4-ヨードメチルチアゾール

(1.3g)を得る。 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.14 (3H, s), 4.43 (2H, s), 12.49 (1H, s)

MASS (m/Z) : 317 (MH⁺)

【0064】製造例14

2-アセトアミド-4-ホルミルチアゾール(5.0g)およびN-クロロスクシンイミド(4.3g)のクロロホルム(200ml)溶液を4時間還流させる。反応混合物を室温に冷却後、水で5回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(200g)にかけ、2-アセトアミド-5-クロロ-4-ホルミルチアゾール(4.8g)を黄色固形物として得る。

IR (KBr) : 1687, 1666 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.18 (3H, s), 9.91 (1H, s), 12.72 (1H, s)

MASS (m/Z) : 205 (MH⁺)

【0065】製造例15

3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンズアルデヒド(2.0g)および5-アミノイソキノリン(1.24

29

g)のエタノール(50ml)溶液を室温で5日間攪拌したのち、濾過する。得られた固形物をデシケーター中で乾燥し、N-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジリデン)-5-イソキノリルアミン(2.48g)を薄褐色固形物として得る。

融点 200-202℃

IR (KBr): 1660, 1629, 1583 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.15 (3H,

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OCl}_2$ として、

計算値: C; 60.48, H; 3.57, N; 11.64 (%)

実測値: C; 60.35, H; 3.66, N; 11.73 (%)

【0066】製造例16

2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(1.11g)のエタノール(25ml)溶液に5-アミノイソキノリン(727.5mg)のエタノール(5ml)溶液を加え、室温で24時間攪拌したのち、沈澱を濾過分離し、エタノールで洗浄し、乾燥して、N-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジリデン)-5-イソキノリルアミン(926.9mg)を黄色粉末として得る。20 濾液を減圧濃縮し、残渣をエタノール(10ml)から再結晶して、更に目的物(207.7mg)を得る。

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 55.23, H; 2.66, N; 12.08 (%)

実測値: C; 54.99, H; 2.36, N; 11.90 (%)

【0067】製造例17

製造例16と同様にして下記の化合物を得る。

N-(2,6-ジクロロベンジリデン)-5-イソキノリルアミン

融点 161-165℃

IR (KBr): 1630 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2$ として、

計算値: C; 63.81, H; 3.35, N; 9.30 (%)

実測値: C; 63.34, H; 3.02, N; 9.19 (%)

【0068】製造例18

製造例16と同様にして下記の化合物を得る。N-[4-(2-アセトアミドチアゾリル)メチリデン]-5-イソキノリルアミン

融点 272-274℃ (dec.)

IR (KBr): 1684 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.19 (3H,

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 59.00, H; 4.29, N; 18.35 (%)

実測値: C; 59.07, H; 3.95, N; 18.23 (%)

【0069】製造例19

製造例16と同様にして下記の化合物を得る。

N-[4-(2-アセトアミド-5-クロロチアゾリル)メチリデン]-5-イソキノリルアミン

融点 254℃ (dec.)

IR (KBr): 1682 cm^{-1}

30

s), 7.52 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.5$ および 7.5Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.90 (1H, s), 9.38 (1H, s), 9.80 (1H, s)

MASS (m/Z): 358 (MH^+)

融点 191-192℃

IR (KBr): 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.55 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.92 (1H, s), 9.39 (1H, s)

MASS (m/Z): 346 (MH^+)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.49-7.79

(5H, m), 8.04-8.10 (2H, m), 8.58 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.92 (1H, s), 9.36 (1H, s)

MASS (m/Z): 301 (MH^+)

s), 7.51 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.98-8.05 (3H, m), 8.55 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.63 (1H, s), 9.34 (1H, s), 12.47 (1H, s)

MASS (m/Z): 297 (MH^+)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.20 (3H, s), 7.58 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.01-8.04 (2H, m), 8.56 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 9.35 (1H, s), 12.84 (1H, s)

31

MASS (m/Z) : 331 (MH⁺)元素分析 C₁₅H₁₁N₄O₅Cl · 3/10H₂Oとして、

計算値: C; 53.59, H; 3.48, N; 16.66 (%)

実測値: C; 53.53, H; 3.21, N; 16.46 (%)

【0070】製造例20

3-アミノフェニル酢酸 (2.0 g)、1, 2-ジクロロエタン (20 ml)、酢酸 (10 ml) および無水酢酸 (8 ml) の混合物を70℃で2時間加熱する。冷却後、水 (20 ml) を加え、2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。固形物残渣をイソプロピルエーテル中に懸濁させ、濾過分離し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、3-アセトアミドフェニル酢酸 (2.35 g) を白色粉末として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.03 (3H, s), 3.51 (2H, s), 6.89-6.93 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.47 (2H, br. t), 9.91 (1H, s), 12.26 (1H, br. s)

MASS (m/Z) : 194 (MH⁺)

【0071】製造例21

製造例20と同様にして下記の化合物を得る。

4-アセトアミドフェニル酢酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.03 (3H, s), 3.49 (2H, s), 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.90 (1H, s), 12.26 (1H, s)

MASS (m/Z) : 194 (MH⁺)

【0072】製造例22

製造例20と同様にして下記の化合物を得る。

3-アセトアミド安息香酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.06 (3H, s), 7.41 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.61 (1H, br. d, J=7.7 Hz), 7.81 (1H, br. d, J=8.2 Hz), 8.21 (1H, br. s), 10.12 (1H, s), 12.91 (1H, br. s)

MASS (m/Z) : 180 (MH⁺)

【0073】製造例23

発煙硝酸 (25 ml) を-50℃に冷却し、2, 6-ジフルオロ安息香酸 (5.0 g) を液温-40~-50℃に保ちながら15分間かけて滴下する。次に混合物を30分間かけて0℃に温める。更に30分間0℃に保ったのち、水を加えて反応を止め、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、2, 6-ジフルオロ-3-ニトロ安息香酸 (6.40 g) を固形物として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.44-7.54

(1H, m), 8.33-8.45 (1H, m)

【0074】製造例24

ホウ水素化ナトリウム (4.53 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 中の懸濁液を氷冷し、2, 6-ジフルオロ-3-ニトロ安息香酸 (12.8 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を30分間かけて滴下する。次に三フッ化ホウ素・エーテル (24.15 g) を30分間かけて滴下する。混合物を室温で15時間攪拌したのち、1N塩酸を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ、水 (2回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、2, 6-ジフルオロ-3-ニトロベンジルアルコール (11.25 g) を固形物として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.57 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.52 (1H, t, J=5.0 Hz), 7.32-7.42 (1H, m), 8.17-8.33 (1H, m)

【0075】製造例25

2, 6-ジフルオロ-3-ニトロベンジルアルコール (2.0 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に湿10%パラジウム-炭素 (500 mg) を加え、大気圧下の水素に触れさせる。4時間後、混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮して、3-アミノ-2, 6-ジフルオロベンジルアルコール (1.68 g) を固形物として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.42-4.47 (2H, m), 4.92 (2H, br. s), 5.09 (1H, t, J=5.7 Hz), 6.62-6.80 (2H, m)

MASS (m/Z) : 160 (MH⁺)

【0076】製造例26

3-アミノ-2, 6-ジフルオロベンジルアルコール (1.68 g) の1, 2-ジクロロエタン (20 ml) 溶液に無水酢酸 (5 ml) を加え、70℃で1時間加熱する。次にトリエチルアミン (3 ml) を加え、70℃で更に1.5時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、得られた固形物残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、ピロリジン (10 ml) を加える。15分後、酢酸エチルで希釈し、1N塩酸 (2回)、飽和食塩水 (1回)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2回)、水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (100 g) にかき、続いて塩化メチレン/イソプロピルエーテル混液から再結晶して、酢酸3-アセトアミド-2, 6-ジフルオロベンジ

50

ル (1.08 g) を白色結晶性固形物として得る。

IR (KBr) : 3340, 1722, 1693 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.07-7.16 (1H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 9.77 (1H, s)

MASS (m/Z) : 244 (MH⁺)

【0077】製造例27

酢酸3-アセトアミド-2, 6-ジフルオロベンジル (617 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、室温で20時間攪拌したのち、1N塩酸を加え、酢酸エチルで5回抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、3-アセトアミド-2, 6-ジフルオロベンジルアルコール (500 mg) を白色粉末として得る。

IR (KBr) : 1680 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.07 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.98-7.07 (1H, m), 7.67-7.79 (1H, m), 9.70 (1H, s)

MASS (m/Z) : 202 (MH⁺)

【0078】製造例28

3-アセトアミド-2, 6-ジフルオロベンジルアルコール (362 mg) およびトリエチルアミン (326 μ l) の塩化メチレン (10 μ l) 溶液を0℃に冷却し、塩化メタンスルホン (153 μ l) を滴下する。30分後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、メタンスルホン酸3-アセトアミド-2, 6-ジフルオロベンジル (540 mg) を白色固形物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.23 (3H, s), 3.05 (3H, s), 5.34 (2H, t, J=1.2 Hz), 6.95 (1H, d d d, J=1.9 および 9.0 および 9.0 Hz), 7.40 (1H, br. s), 8.26-8.38 (1H, m)

MASS (m/Z) : 280 (MH⁺)

【0079】製造例29

発煙硝酸 (25 ml) を2-クロロ-6-フルオロ安息香酸 (5.0 g) に-30℃で添加する。混合物を-30℃で1時間、続いて0℃で30分間攪拌する。水 (200 ml) を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (6.5 g) を固形物として得る。

IR (KBr) : 1722, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7.67 (1H, d, J=8.2 および 9.1 Hz), 8.29 (1H,

dd, J=5.3 および 9.2 Hz)

【0080】製造例30

製造例29と同様にして下記の化合物を得る。

2, 6-ジメチル-3-ニトロ安息香酸

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.35 (3H, s), 2.39 (3H, s), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz)

【0081】製造例31

10 ホウ素化ナトリウム (1.73 g) のテトラヒドロフラン (65 ml) 中の懸濁液を0℃に氷冷し、2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロ安息香酸のテトラヒドロフラン溶液を滴下する。0℃で10分間攪拌後、混合物に三フッ化ホウ素・エーテル (8.1 ml) を0℃で滴下する。混合物を室温で一夜攪拌したのち、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:3) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (150 ml) にか、2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロベンジルアルコール (5.05 g) を白色固形物として得る。

IR (KBr) : 3251, 1606, 1581 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.64 (2H, d, J=2.5 および 5.6 Hz), 5.48 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.52 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.11 (1H, dd, J=5.5 および 9.0 Hz)

30 【0082】製造例32

3-メチル安息香酸メチル (10.0 g)、N-プロモスクシンイミド (13.04 g)、 α , α' -アゾビスイソブチロニトリル (547 mg) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液を3時間還流させる。反応混合物を室温に冷却後、濾過し、濾液を減圧濃縮して油状物を得る。これをメタノール (20 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (5.19 g) の水 (50 ml) /メタノール (30 ml) 溶液に攪拌下で滴下する。N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を添加し、2時間後にアジ化ナトリウム (5.19 g) を更に添加し、混合物を55℃で3.5時間加熱する。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (4回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、100 ml に減圧濃縮する。この濃縮液に湿10%パラジウム-炭素

(3.0 g) を加え、風船からの水素に触れさせる。30分後、ジ炭酸ジ-t-ブチル (21.8 g) を加え、18時間後に混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (5:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (400 g) にか、3-t-ブトキシカルボニルアミノメチル安息香酸

35

メチル (11.97 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.46 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.36 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.90 (1H, br. s), 7.36-7.51 (2H, m), 7.88-7.95 (2H, m)

【0083】製造例33

3-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル安息香酸メチル (11.9 g) の1,4-ジオキサン (180 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (89.8 ml) を加え、混合物を60℃で1時間加熱する。室温に冷却後、1N塩酸 (100 ml) を加え、減圧濃縮する。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (300 g) にかけて、3-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル安息香酸 (8.9 g) を白色固形物として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.40 (9H, s), 4.17 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.42 (1H, br. s), 7.38-7.44 (3H, m), 7.79-7.84 (2H, m)

【0084】実施例1

5-ヒドロキシイソキノリン (3.42 g) のN, N-

元素分析 C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₃ · 1/2 H₂Oとして、

計算値: C; 53.65, H; 3.10, N; 7.82 (%)

実測値: C; 53.86, H; 2.75, N; 7.74 (%)

【0085】実施例2

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2-クロロ-5-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン

NMR (CDCl₃, δ) : 5.40 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.49-7.66 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.7および8.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.61 (1H, s), 9.26 (1H, s)

MASS (m/Z) : 315 (MH⁺)

【0086】実施例3

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2-クロロ-6-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン

IR (KBr) : 1673, 1627, 1583 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 5.57 (2H, s), 7.41 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.60-7.78 (4H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s)

MASS (m/Z) : 315 (MH⁺)

36

ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液を0~5℃に冷却し、60%水酸化ナトリウム (889 mg) を加え、15分間攪拌する。次にメタンスルホン酸2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジル (6.066 g) の固形物を1度に添加し、混合液を0~5℃で15分間、室温で1時間攪拌する。反応混合液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ、0.5N水酸化ナトリウム水溶液 (3回)、水 (1回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (2:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (250 g) にかけて、5-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン (5.76 g) を白色結晶性固形物として得る。

融点 119-120℃ (酢酸エチル/n-ヘキサンより)

NMR (CDCl₃, δ) : 5.54 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.53-7.66 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.50 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.23 (1H, s)

MASS (m/Z) : 349 (M⁺)

【0087】実施例4

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.57 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.43-7.74 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.19 (1H, s)

【0088】実施例5

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2,6-ジフルオロベンジルオキシ) イソキノリン

融点 195-198℃

IR (KBr) : 1703 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.09 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.14-7.23 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.61-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.28 (1H, s), 9.83 (1H, s)

MASS (m/Z) : 329 (M⁺)

元素分析 $C_{18}H_{14}F_2N_2O_2 \cdot 1/2H_2O$ として、

計算値: C; 62.43, H; 4.66, N; 8.09 (%)

実測値: C; 62.02, H; 4.22, N; 7.74 (%)

【0089】実施例6

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

融点 223-225℃

IR (KBr): 3278, 1668 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.13 (3H, 10

s), 2.56 (3H, s), 5.46 (2H, s),
7.43-7.61 (4H, m), 7.68 (1H,
d, $J=7.9Hz$), 7.85 (1H, d, $J=8.$
8Hz), 9.19 (1H, s), 9.73 (1H,
s)

MASS (m/Z): 375 (MH⁺)

元素分析 $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_2 \cdot 1/10H_2O$ として、

計算値: C; 58.03, H; 4.61, N; 7.12 (%)

実測値: C; 58.37, H; 4.50, N; 6.83 (%)

【0090】実施例7

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2-メトキシカルボニルアミノ-6-メチルベンジルオキシ)イソキノリン

融点 141-145℃

IR (KBr): 1741 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.40 (3H, 20

s), 3.57 (3H, s), 5.29 (2H, s),
7.11-7.17 (1H, m), 7.28-7.38
(3H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 7.
80 (1H, d, $J=5.8Hz$), 8.44 (1H,
d, $J=5.8Hz$), 9.18 (1H, s), 9.2
7 (1H, s)

MASS (m/Z): 323 (MH⁺)

元素分析 $C_{19}H_{18}N_2O_3$ として、

計算値: C; 70.79, H; 5.63, N; 8.69 (%)

実測値: C; 70.35, H; 5.53, N; 8.52 (%)

【0091】実施例8

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

8-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン

融点 166-170℃

IR (KBr): 1662, 1627 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.13 (3H,
s), 5.53 (2H, s), 7.41 (3H, d, J
=7.6Hz), 7.55-7.88 (5H, m),
8.51 (1H, d, $J=5.6Hz$), 9.33 (1
H, s), 9.71 (1H, s)

MASS (m/Z): 361 (MH⁺)

元素分析 $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_2$ として、

計算値: C; 59.85, H; 3.91, N; 7.76 (%)

実測値: C; 59.70, H; 3.80, N; 7.64 (%)

【0092】実施例9

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

7-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン

融点 158-166℃

IR (KBr): 1662, 1629, 1587 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.12 (3H,
s), 5.43 (2H, s), 7.47 (1H, d, J
=8.8Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.8H$
z), 7.80-7.84 (3H, m), 7.93 (1
H, d, $J=9.1Hz$), 8.41 (1H, d, $J=$
5.7Hz), 9.25 (1H, s), 9.71 (1
H, s)

MASS (m/Z): 363 (MH⁺)

元素分析 $C_{15}H_{13}N_3O_2S \cdot CHCl_3$ として、

計算値: C; 45.89, H; 3.37, N; 10.04 (%)

実測値: C; 45.80, H; 3.21, N; 10.05 (%)

【0093】実施例10

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-[4-(2-アセトアミドチアゾリル)メトキシ]イソキノリン

融点 223-225℃ (クロロホルム/メタノール/イソプロピルエーテルより)

IR (KBr): 1674 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.14 (3H,
s), 5.30 (2H, s), 7.36 (1H, s),
7.38 (1H, d, $J=9.4Hz$), 7.56-
7.71 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=5.$
8Hz), 8.50 (1H, d, $J=5.8Hz$),
9.28 (1H, s), 12.20 (1H, s)

MASS (m/Z): 300 (MH⁺)

【0094】実施例11

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

5-〔4-(2-アセトアミド-5-クロロアゾリル)メトキシ〕イソキノリン

融点 240-242℃ (dec.)

IR (KBr) : 1678 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.15 (3H,

元素分析 C₁₅H₁₂ClN₃O₂Sとして、

計算値: C; 53.97, H; 3.62, N; 12.59 (%)

実測値: C; 53.52, H; 3.76, N; 12.15 (%)

【0095】実施例12

1, 5-ジヒドロキシイソキノリン (469.3mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を0~5℃に冷却し、60%水素化ナトリウム (128mg) を加え、30分間攪拌する。次にメタンスルホン酸-3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジル (1.0g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下し、混合液を0~5℃で30分間、室温で2.5時間攪拌する。反応混合液に飽和食塩水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出する。有機層を水 (2回)、0.5N水酸化ナトリウム水溶液 (2回)、水 (1回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をクロロホルム/メタノール (30:1) を溶出液とするシリカゲルカ

元素分析 C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₃として、

計算値: C; 57.31, H; 3.74, N; 7.43 (%)

実測値: C; 57.02, H; 3.88, N; 7.16 (%)

【0096】実施例13

ホウ水素化ナトリウム (0.91g) のテトラヒドロフラン (30ml) 中の懸濁液に2, 5-ジクロロ-3-ニトロ安息香酸 (3.0g) のテトラヒドロフラン溶液を0℃で滴下する。0℃で10分間攪拌した後、混合物に三フッ化ホウ素・エーテル (4.22ml) を5分間かけて滴下する。得られた懸濁液を0℃で10分間、室温で1時間攪拌したのち、塩化メチレン (300ml)、水 (300ml) および炭酸水素ナトリウム (3.85g) の混合液に注ぎ、室温で1夜攪拌する。混合物を塩化メチレンで2回抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、油状物 (2.925g) を得る。得られた油状物の酢酸エチル (30ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.29ml) および塩化メタンスルホン (1.18ml) を0℃で添加し、室温で30分間攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水 (2回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、油状物 (4.07g) を得る。5-ヒドロキシイソキノリン (2.18g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40ml) 溶液を0℃に冷却し、60%水素化ナトリウム (0.66g) を加え、0℃で15分間攪拌す

s), 5.28 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=7.4Hz), 7.57-7.73 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=5.8Hz), 8.49 (1H, d, J=5.8Hz), 9.28 (1H, s), 12.52 (1H, s)
MASS (m/Z) : 334 (MH⁺)

ラムクロマトグラフィ (100g) につけ、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-ヒドロキシイソキノリン (350mg) を白色固形物として得る。

融点 290-293℃ (dec.)

IR (KBr) : 3242, 1664 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.12 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.2Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.42-7.59 (3H, m), 7.81-7.85 (2H, m), 9.69 (1H, s), 11.26 (1H, m)

MASS (m/Z) : 377 (MH⁺)

る。混合物に上述の油状物のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を0℃で添加し、室温で1時間攪拌する。反応混合液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにつけ、5-(2, 5-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (870mg) を固形物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 5.40 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50-7.68 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=5.8Hz), 8.62 (1H, d, J=5.8Hz), 9.25 (1H, s)

MASS (m/Z) : 349 (MH⁺)

【0097】実施例14

ホウ水素化ナトリウム (0.46g) のテトラヒドロフラン (15ml) 中の懸濁液に2, 6-ジメチル-3-ニトロ安息香酸 (1.48g) のテトラヒドロフラン溶液を0℃で滴下し、0℃で10分間攪拌する。混合物に三フッ化ホウ素・エーテル (2.15ml) を0℃で添加し、室温で6時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム飽和

41

水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液次に飽和食塩水で各1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、油状物(1.15g)を得る。得られた油状物の酢酸エチル(12ml)溶液に、トリエチルアミン(1.14ml)および塩化メタンスルホン(0.59ml)を添加し、室温で15分間攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、油状物(1.66g)を得る。

5-ヒドロキシイソキノリン(870mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(13ml)溶液に60%水素化ナトリウム(330mg)を0℃で加え、0℃で10分間攪拌する。混合物に上述の油状物のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液を0℃で添加し、室温で2時間攪拌する。反応混合液に水を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ、1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(3:7)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(50ml)にかけ、5-(2,6-ジメチル-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン(1.22g)を油状物として得る。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.45(3H, s), 2.49(3H, s), 5.39(2H, s), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.52(1H, dd, J=1.5および7.1Hz), 7.64-7.88(4H, m), 8.45(1H, d, J=5.8Hz), 9.30(1H, s)

MASS(m/Z): 309(MH⁺)

【0098】実施例15

実施例14と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン

元素分析 C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₅として、

計算値: C; 57.30, H; 3.74, N; 7.43 (%)

実測値: C; 56.98, H; 3.47, N; 7.28 (%)

【0100】実施例17

5-ヒドロキシイソキノリン(2.96g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、60%水素化ナトリウム(0.77g)を0℃で加える。混合物を0℃で15分間攪拌したのち、塩化3-ニトロベンジル(3.0g)を添加する。混合液を室温で1時間攪拌したのち、水(300ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、0.1N水酸化ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、減圧濃縮して、5-(3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン(5.3g)を油状物として得る。

NMR(CDCl₃, δ): 5.36(2H, s), 7.06(1H, d, J=6.7Hz), 7.47-

42

IR(KBr): 1587, 1517 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 5.27(2H, s), 7.14(1H, d, J=9.3Hz), 7.50(1H, d, J=7.2Hz), 7.61-7.74(2H, m), 7.80(1H, d, J=5.8Hz), 8.20(1H, d, J=9.3Hz), 8.44(1H, d, J=5.8Hz), 9.28(1H, s)

MASS(m/Z): 341(MH⁺)

10 【0099】実施例16

5-イソキノリンチオール(315mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、トリエチルアミン(297mg)続いてメタンスルホン酸-3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジル(610.8mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を添加し、混合液を30分間攪拌する。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水(1回)、0.5N水酸化ナトリウム水溶液(3回)、水(2回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(20g)にかけ、5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルチオ)イソキノリン(551mg)を白色粉末として得る。

融点 161-163℃

IR(KBr): 1664 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.10(3H, s), 4.44(2H, s), 7.36(1H, d, J=8.8Hz), 7.61-7.68(2H, m), 7.91(1H, d, J=7.2Hz), 8.04(1H, d, J=5.9Hz), 8.13(1H, d, J=7.8Hz), 8.54(1H, d, J=5.9Hz), 9.35(1H, s), 9.58(1H, s)

MASS(m/Z): 377(M⁺)

30 7.66(3H, m), 7.87(1H, d, J=7.7Hz), 8.07(1H, d, J=5.8Hz), 8.24(1H, d, J=8.1Hz), 8.40(1H, s), 8.57(1H, d, J=5.8Hz), 9.24(1H, s)

MASS(m/Z): 281(MH⁺)

【0101】実施例18

5-ヒドロキシイソキノリン(10.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(150ml)溶液を0~5℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(2.6g)を5分間かけて加え、30分間攪拌する。次に臭化ベンジル(10.1g)を5分間かけて滴下し、混合液を1.5時間攪拌する。反応混合液に飽和食塩水を加えて反応を止

50

め、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ1N水酸化ナトリウム水溶液(5回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた褐色油状物を酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(300g)にかけ、5-ベンジルオキシイソキノリン(11.1g)を紫色固形物として得る。
融点 58-62℃

元素分析 $C_{16}H_{13}NO$ として、

計算値: C; 81.68, H; 5.57, N; 5.95 (%)

実測値: C; 81.39, H; 5.51, N; 5.88 (%)

【0102】実施例19

5-ヒドロキシイソキノリン(1.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液を0~5℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(331mg)を添加し、15分間攪拌する。次に臭化2,6-ジクロロベンジル(1.65g)を加え、混合液を1時間攪拌する。反応混合液に飽和食塩水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水(2回)、1N水酸化ナトリウム水溶液(5回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られたオレンジ色固形物を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(250g)で精製

元素分析 $C_{16}H_{11}Cl_2NO$ として、

計算値: C; 63.18, H; 3.64, N; 4.61 (%)

実測値: C; 63.10, H; 3.39, N; 4.54 (%)

【0103】実施例20

5-ヒドロキシイソキノリン(1.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(12ml)溶液を0~5℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(327mg)を添加し、15分間攪拌する。次に7-ブロモメチルベンゾフラザン(1.51g)の固形物を1度に添加し、混合液を1時間攪拌する。反応混合液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ0.5N水酸化ナトリウム水溶液(4回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、活性炭を加えて10分間攪拌したのち濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた灰白色固形物を塩化メチレン/n-ヘキサンから再結晶し

元素分析 $C_{16}H_{11}N_3O_2 \cdot 0.12H_2O$ として、

計算値: C; 68.77, H; 4.05, N; 15.04 (%)

実測値: C; 68.39, H; 3.65, N; 14.81 (%)

【0104】実施例21

2-クロロ-3-ニトロトルエン(1.96g)、N-ブロモスクシンイミド(2.24g)および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル(0.56g)の四塩化炭素(20ml)溶液を加熱し20時間還流させる。反応混合物を冷却後、濾過し、濾液に水を加える。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物(3.75g)を得

IR (KBr): 1626, 1581 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.35 (2H, s), 7.32-7.49 (4H, m), 7.56-7.71 (4H, m), 8.00 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s)

MASS (m/Z): 236 (MH⁺)

し、続いて塩化メチレン/イソプロピルエーテル/n-ヘキサンから再結晶して、5-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(499.2mg)を白色固形物として得る。

融点 112-113℃

IR (KBr): 1583, 1566 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.48 (2H, s), 7.50-7.59 (2H, m), 7.60-7.81 (5H, m), 8.46 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s)

MASS (m/Z): 304 (MH⁺)

て、5-(ベンゾフラザン-7-イル-メトキシ)イソキノリン(500mg)を灰白色固形物として得る。濾液を減圧濃縮して、更に目的物(900mg)を得る。

融点 179-180℃

IR (KBr): 1628, 1585 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.74 (2H, s), 7.47 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.60-7.76 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.01-8.09 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.30 (1H, s)

MASS (m/Z): 278 (MH⁺)

る。5-ヒドロキシイソキノリン(1.93g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)溶液を0℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(1.0g)を加え、0℃で15分間攪拌する。この混合物に前記の黄色油状物のN,N-ジメチルホルムアミド溶液を0℃で添加し、室温で1時間攪拌する。0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出する。抽出液を合わせ、1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和

45

食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(150ml)にかけ、5-(2-クロロ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン(4.16g)を油状物として得る。

IR (KBr): 1627, 1583 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 5.44 (2H, s),

7.09 (1H, d, J=7.4Hz), 7.44-

7.57 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=8.

0Hz), 7.92 (1H, d, J=8.5Hz),

8.10 (1H, d, J=5.9Hz), 8.58 (1

H, d, J=5.9Hz), 9.25 (1H, s)

MASS (m/Z): 315 (MH⁺)

【0105】実施例22

3-メチル安息香酸メチル(5.0g)、N-ブロモスクシンイミド(6.52g)および α , α' -アゾビスイソブチロニトリル(273mg)の四塩化炭素(50ml)溶液を加熱し4時間還流させる。反応混合物を冷却後、濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた油状物をN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解する。5-ヒドロキシイソキノリン(5.31g)のN, N-ジメチルホルムアミド(53ml)溶液に60%水

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 72.59, H; 5.24, N; 4.70 (%)

実測値: C; 72.71, H; 4.99, N; 4.71 (%)

【0106】実施例23

2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロベンジルアルコール(2.0g)、5-ヒドロキシイソキノリン(1.8g)およびトリフェニルホスフィン(3.34g)のテトラヒドロフラン(50ml)とN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)との混液の溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(2ml)を室温で20分間で滴下する。混合物を室温で6時間攪拌したのち、水(300ml)を加え、酢酸エチルで6回抽出する。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をイソプロピルエーテルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(250ml)で精製する。得られた固形物を更にn-ヘキサン/酢酸エチル(3:2)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(200ml)にかけ、5-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン(1.52g)を白色固形物として得る。

IR (KBr): 1585, 1531 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ): 5.48 (2H,

d, J=2.0Hz), 7.51 (1H, d, J=7.

5Hz), 7.62-7.78 (3H, m), 7.82

(1H, d, J=5.8Hz), 8.29 (1H, d

d, J=5.4および9.1Hz), 8.47 (1H,

46

素化ナトリウム(1.60g)を加え、15分間攪拌する。この混合物を氷冷し、前記の油状物のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を添加し、同温で1時間攪拌する。飽和食塩水を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水(2回)、0.5N水酸化ナトリウム水溶液(5回)、水(1回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた褐色油状物を酢酸エチル/n-ヘキサンを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(200g)で精製して、5-(3-メトキシカルボニルベンジルオキシ)イソキノリン(5.6g)を白色固形物として得る。

融点 86-90°C

IR (KBr): 1713 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.88 (3H,

s), 5.44 (2H, s), 7.34 (1H, d, J

=7.4Hz), 7.57-7.73 (3H, m),

7.87 (1H, d, J=7.7Hz), 7.95-

8.01 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.5

3 (1H, d, J=5.8Hz), 9.30 (1H,

s)

MASS (m/Z): 294 (MH⁺)

d, J=5.8Hz), 9.30 (1H, s)

MASS (m/Z): 333 (MH⁺)

【0107】実施例24

実施例23と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.57 (3H,

s), 5.45 (2H, d, J=2.0Hz), 7.4

4 (1H, d, J=6.7Hz), 7.56 (1H,

t, J=7.8Hz), 7.60-7.72 (3H,

m), 8.30 (1H, dd, J=5.4および9.1

Hz), 9.19 (1H, s)

MASS (m/Z): 347 (MH⁺)

【0108】実施例25

実施例23と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2,6-ジメチル-3-ニトロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.45 (3H,

s), 2.48 (3H, s), 2.56 (3H, s),

5.35 (2H, s), 7.39-7.75 (5H,

m), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 9.1

9 (1H, s)

MASS (m/Z): 323 (MH⁺)

【0109】実施例26

47

2-ニトロフェニル酢酸 (2.51 g)、5-アミノイソキノリン (2.00 g) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.25 g) の塩化メチレン (40 ml) 中の混合物にN-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (3.99 g) を添加し、混合物を室温で18時間攪拌する。N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を添加し、混合物を4日間攪拌する。更にN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を添加し、7日間攪拌する。酢酸エチルで希釈し、6回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣を塩化メチレン/メタノール (2

0:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラ

元素分析 $C_{17}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/10H_2O$ として、
 計算値: C; 66.06, H; 4.30, N; 13.59 (%)
 実測値: C; 65.95, H; 4.04, N; 13.49 (%)

【0110】実施例27

実施例26と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミドフェニルアセトアミド) イソキノリン

融点 232-235°C (塩化メチレン/メタノール/イソプロピルエーテルより)

IR (KBr): 3255, 1659 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.04 (3H,

元素分析 $C_{19}H_{17}N_3O_2 \cdot 4/10H_2O$ として、

計算値: C; 69.88, H; 5.49, N; 12.87 (%)

実測値: C; 70.18, H; 5.35, N; 12.68 (%)

【0111】実施例28

実施例26と同様にして下記の化合物を得る。

5-(4-アセトアミドフェニルアセトアミド) イソキノリン

融点 242-245°C

IR (KBr): 3255, 1687, 1666 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.04 (3H,

元素分析 $C_{19}H_{17}N_3O_2 \cdot 6/10H_2O$ として、

計算値: C; 69.12, H; 5.56, N; 12.73 (%)

実測値: C; 68.99, H; 5.23, N; 12.61 (%)

【0112】実施例29

実施例26と同様にして下記の化合物を得る。

5-[6-(2-アセトアミドベンゾチアゾリル) アセトアミド] イソキノリン

融点 309°C (dec.)

IR (KBr): 1666 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.20 (3H,

元素分析 $C_{20}H_{16}N_4O_2S \cdot H_2O$ として、

計算値: C; 60.90, H; 4.60, N; 14.20 (%)

実測値: C; 60.89, H; 4.32, N; 13.84 (%)

【0113】実施例30

実施例26と同様にして下記の化合物を得る。

5-[4-(2-アセトアミドチアゾリル) アセトアミド] イソキノリン

フィ (300 g) につけ、次に塩化メチレン/メタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、5-(2-ニトロフェニルアセトアミド) イソキノリン (2.45 g) を白色固形物として得る。

融点 229-230°C

IR (KBr): 3248, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.32 (2H, s), 7.54-7.78 (4H, m), 7.92-8.11 (4H, m), 8.58 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.33 (1H, s), 10.34 (1H, s)

MASS (m/Z): 308 (MH⁺)

s), 3.80 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.27 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.93-8.03 (3H, m), 8.54 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.32 (1H, s), 9.95 (1H, s), 10.27 (1H, s)

MASS (m/Z): 320 (MH⁺)

s), 3.77 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.92-8.02 (3H, m), 8.55 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.32 (1H, s), 9.92 (1H, s), 10.22 (1H, s)

MASS (m/Z): 320 (MH⁺)

s), 3.95 (2H, s), 7.45-7.51 (1H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 7.93-8.03 (4H, m), 8.55 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.32 (1H, s), 10.27 (1H, s), 12.31 (1H, s)

MASS (m/Z): 377 (MH⁺)

ド] イソキノリン

融点 250-252°C

IR (KBr): 1697, 1662 cm^{-1}

49

50

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.13 (3H, s), 3.89 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.67 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.93-8.06 (3H, m), 8.56 (1H, d, $J=6$.

1 Hz), 9.32 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.12 (1H, s)

MASS (m/Z) : 327 (MH^+)

元素分析 $C_{16}H_{14}N_4O_2S \cdot 1/5H_2O$ として、

計算値: C; 58.24, H; 4.40, N; 16.98 (%)

実測値: C; 57.89, H; 4.09, N; 16.75 (%)

【0114】実施例31

実施例26と同様にして下記の化合物を得る。

5-[4-(2-ホルムアミドチアゾリル)アセトアミド]イソキノリン

融点 207-210°C

IR (KBr) : 3242, 3190, 1686, 1666 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.90 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.93-8.05 (3H, m), 8.46 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.32 (1H, s), 10.20 (1H, s), 12.26 (1H, br. s)

MASS (m/Z) : 313 (MH^+)

元素分析 $C_{18}H_{15}N_3O_2 \cdot 7/10CHCl_3$ として、

計算値: C; 57.75, H; 4.07, N; 10.80 (%)

実測値: C; 57.82, H; 4.19, N; 10.59 (%)

【0116】実施例33

実施例26と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-t-ブトキシカルボニルアミノメチルベンゾイルアミノ)イソキノリン

融点 149-151°C

IR (KBr) : 1678, 1651 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.46 (9H, s),

元素分析 $C_{22}H_{23}N_3O_3 \cdot 3/10H_2O$ として、

計算値: C; 69.02, H; 6.21, N; 10.97 (%)

実測値: C; 69.37, H; 6.24, N; 10.59 (%)

【0117】実施例34

N-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジリデン)-5-イソキノリルアミン (3.15 g) のエタノール (30 ml) 中の懸濁液にホウ水素化ナトリウム (0.36 g) を0°Cで加える。混合物を室温で14時間攪拌したのち、水 (300 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml, 100 ml \times 2) で抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた粗固形物を次にメタノール/塩化メチレン/ n -ヘキサンの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルアミノ)イソキノリン (第1画分2.57 g、第2画

【0115】実施例32

実施例26と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミドベンゾイルアミノ)イソキノリン

融点 223-225°C

IR (KBr) : 1685, 1649 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.09 (3H, s), 7.50 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.69-7.93 (5H, m), 8.06 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.19 (1H, br. s), 8.53 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.37 (1H, s), 10.18 (1H, s), 10.54 (1H, s)

MASS (m/Z) : 306 (MH^+)

4.38 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.15 (1H, br. t), 7.42-7.49 (2H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 7.82-7.91 (3H, m), 8.17 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.62 (1H, s), 9.23 (1H, s)

MASS (m/Z) : 378 (MH^+)

分0.19 g)を白色固形物として得る。

融点 210-212°C

IR (KBr) : 1687, 1585 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.12 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J=4.3$ Hz), 6.48 (1H, t, $J=4.3$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.13 (1H, s), 9.62 (1H, s)

MASS (m/Z) : 360 (M^+)

元素分析 $C_{18}H_{15}Cl_2N_3O$ として、

計算値: C; 60.01, H; 4.20, N; 11.66 (%)

実測値: C; 59.93, H; 4.12, N; 11.52 (%)

51

【0118】実施例35
N-(2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジリデン)-5-イソキノリルアミン(980mg)のエタノール(20ml)中の懸濁液にホウ水素化ナトリウム(118mg)を加え、混合物を室温で1時間攪拌する。飽和食塩水を加えて反応を止め、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(40g)で精製して、5-

元素分析 $C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_2$ として、

計算値: C; 55.19, H; 3.18, N; 12.07 (%)

実測値: C; 55.12, H; 2.95, N; 11.86 (%)

【0119】実施例36
実施例35と同様にして下記の化合物を得る。
5-(2, 6-ジクロロベンジルアミノ)イソキノリン
融点 122-123°C (塩化メチレン/イソプロピルエーテル/n-ヘキサンより)
IR (KBr): 3321, 3236, 1583 cm^{-1}

元素分析 $C_{16}H_{12}Cl_2N_2$ として、

計算値: C; 63.38, H; 3.99, N; 9.24 (%)

実測値: C; 63.00, H; 3.72, N; 9.10 (%)

【0120】実施例37
実施例35と同様にして下記の化合物を得る。
5-[4-(2-アセトアミドチアゾリル)メチルアミノ]イソキノリン
融点 223-225°C (塩化メチレン/メタノール/イソプロピルエーテルより)
IR (KBr): 1693 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.11 (3H,

元素分析 $C_{15}H_{14}N_4OS$ として、

計算値: C; 60.38, H; 4.73, N; 18.78 (%)

実測値: C; 60.63, H; 4.53, N; 18.51 (%)

【0121】実施例38
実施例35と同様にして下記の化合物を得る。
5-[4-(2-アセトアミド-5-クロロチアゾリル)メチルアミノ]イソキノリン
融点 257-260°C (dec.)
IR (KBr): 1686 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.09 (3H,

元素分析 $C_{15}H_{13}ClN_4OS$ として、

計算値: C; 54.13, H; 3.94, N; 16.83 (%)

実測値: C; 54.44, H; 4.00, N; 16.70 (%)

【0122】実施例39
m-クロロ過安息香酸(24mg)の塩化メチレン(1ml)溶液を-50°Cに冷却し、N-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジリデン)-5-イソキノリ

52

キノリン(909.3mg)を黄色粉末として得る。

融点 164-165°C

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.63 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 6.50 (1H, br. t), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.06-8.12 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.15 (1H, s)

10 MASS (m/Z): 348 (MH⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.58 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 6.46 (1H, t, $J=4.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.29-7.56 (5H, m), 8.14 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.13 (1H, s)

MASS (m/Z): 303 (MH⁺)

s), 4.47 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.00 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.12 (1H, s), 12.07 (1H, s)

MASS (m/Z): 299 (MH⁺)

7 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.99 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.40 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.12 (1H, s), 12.33 (1H, s)

MASS (m/Z): 333 (MH⁺)

ルアミン(50mg)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を-50°Cで添加する。混合物を0°Cに温め、0°Cで一夜攪拌する。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、塩化メチレンで抽出する。有機層を合わせ飽和食塩水で

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、固形物(44mg)を得る。固形物のエタノール(0.5ml)溶液にホウ水素化ナトリウム(5.3mg)を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌する。水を加え、塩化メチレンで抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を塩化メチレンとn-ヘキサンとの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルアミノ)イソキノリン N-オキシド(21mg)を白色固形物として得る。

IR (KBr): 1673, 1589 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.12 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.42-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=1.8$ および7.4Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.63 (1H, s)

【0123】実施例40

N-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジリデン)-5-イソキノリルアミン(2.0g)のクロロホルム(40ml)溶液にm-クロロ過安息香酸(3.48g)を添加し、還流下に4時間攪拌する。反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、濾過する。得られた粉末を水、酢酸エチル、塩化メチレンで順次洗浄し、減圧下に乾燥して、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)イソキノリン N-オキシド(1.207g)を褐色粉末として得る。

IR (KBr): 1672, 1635, 1525 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ として、

計算値: C; 48.03, H; 3.58, N; 6.22 (%)

実測値: C; 48.13, H; 3.88, N; 6.04 (%)

【0125】実施例42

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)イソキノリンN-オキシド(50mg)およびギ酸アンモニウム(40mg)のメタノール(5ml)溶液に10%パラジウム-炭素(10mg)を添加し、混合物を室温で4時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(50ml)にかけ、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)イソキノリン(35mg)を白色固形物として得る。

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ として、

計算値: C; 57.77, H; 3.50, N; 11.23 (%)

実測値: C; 57.47, H; 3.45, N; 11.00 (%)

【0126】実施例43

5-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルアミ

-1

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.15 (3H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70-7.90 (4H, m), 8.04 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.26 (1H, dd, $J=1.8$ および7.4Hz), 9.01 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 9.77 (1H, s), 11.00 (1H, s)
MASS (m/Z): 390 (MH⁺)

【0124】実施例41

- 10 5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(200mg)の塩化メチレン(25ml)溶液に80% m-クロロ過安息香酸(143.3mg)を室温で添加し、混合物を室温で15時間攪拌する。酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(5回)、水(1回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣を塩化メチレンとn-ヘキサンとの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン N-オキシド(172.1mg)を白色固形物として得る。

融点 245-248℃

IR (KBr): 1691, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.13 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.38 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.48-7.69 (3H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.01-8.06 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.73 (1H, s)

MASS (m/Z): 377 (M⁺)

融点 240-245℃

IR (KBr): 1666, 1591, 1533 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.15 (3H, s), 7.60 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.7-7.9 (2H, m), 8.0-8.1 (3H, m), 8.58 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.37 (1H, s), 9.77 (1H, s), 10.97 (1H, s)

MASS (m/Z): 374 (MH⁺)

- 50 ノ)イソキノリン(400mg)のピリジン/塩化メチレン/無水酢酸(1:1:1)混液(6ml)の溶液に

55

ジメチルアミノピリジンの結晶を加え、室温で1週間置く。水を加え、混合物を1時間攪拌したのち、減圧濃縮する。残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で各1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた粗固形物残渣をエタノール(10ml)に溶解し、ピロリジン(89.4mg)を添加し、30分間攪拌する。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルの短柱で濾過し、得られた固形物を塩化メチレンとn-ヘキサンとの混液から再結晶して、N-アセチル-N-(3-アセトアミド-2,6-ジ

元素分析 $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_2 \cdot 4/10H_2O$ として、

計算値: C; 58.66, H; 4.38, N; 10.26 (%)

実測値: C; 58.49, H; 3.99, N; 10.03 (%)

【0127】実施例44

無水酢酸(1.47g)にギ酸(1.32g)を滴下し、溶液を50℃で1時間加熱したのち、室温に冷却する。5-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルアミノ)イソキノリン(1.0g)を添加し、溶液を18時間攪拌する。無水ギ酸を上と同様にして新調製し、上記の溶液に添加し、室温で1時間、50℃で6時間攪拌したのち、減圧濃縮乾固する。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(4回)、水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(100g)で精製し、N-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジル)-N-ホルミル-5-イソキノリルアミン(890mg)を灰白色固形物として得る。

NMR(DMSO- d_6 , δ): 5.31(2H, ABq, $J=15.0$ Hz, 内部線の分離 17.4Hz), 7.40-7.49(1H, m) 7.54-7.67(3H, m) 7.88-7.97(1H, m), 8.11-8.19(1H, m), 8.29(0.5H, s), 8.44(0.5H, d, $J=5.9$ Hz), 8.53(0.5H, d, $J=5.9$ Hz), 8.87(0.5H, s), 9.34(0.5H, s), 9.36(0.5H, s)

MASS(m/Z): 376(MH⁺)

【0128】実施例45

元素分析 $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_2S \cdot 3/4H_2O$ として、

計算値: C; 53.15, H; 3.84, N; 6.89 (%)

実測値: C; 50.77, H; 3.39, N; 6.73 (%)

【0129】実施例46

5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルチオ)イソキノリン(214.8mg)の酢酸(8ml)/水(2ml)混液の溶液に0~5℃で過マンガン酸カリウム(180mg)の水(5ml)溶液を15分間で

56

クロロベンジル)-5-イソキノリルアミン(392mg)を淡黄色粉末として得る。

融点 206.5-208℃

IR(KBr): 1705, 1649 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.62(3H, s), 2.04(3H, s), 5.14(1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.57(1H, d, $J=14.0$ Hz), 7.19(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.33(1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.52-7.62(3H, m), 8.12(1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.52(1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.35(1H, s), 9.45(1H, s)

MASS(m/Z): 402(MH⁺)

5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルチオ)イソキノリン(200mg)の塩化メチレン(20ml)溶液に-70℃で80% m -クロ過安息香酸(125.8mg)の塩化メチレン(10ml)溶液を5分間で滴下する。混合物を同温で2時間攪拌したのち、1時間かけて0℃に温める。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(4回)、水(1回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣を塩化メチレンとn-ヘキサンとの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルスルフィニル)イソキノリン(160mg)を白色粉末として得る。

融点 209-210℃

IR(KBr): 1662 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.10(3H, s), 4.64(2H, ABq, $J=12.7$ Hz, 内部線の分離 9.5Hz), 7.30(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63-7.70(2H, m), 7.92(1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.29(1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.38(1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.49(1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.45(1H, s), 9.63(1H, s)

MASS(m/Z): 393(M⁺)

滴下する。混合物を同温で30分間攪拌したのち、二酸化マンガンの沈澱を溶解させるに十分な量の30%過酸化水素水を添加し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えて反応を止める。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(3回)、飽和食塩

57

水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム/イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルスルホニル)イソキノリン(177mg)を淡黄色粉末として得る。

融点 244-245℃

IR (KBr): 1693 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.09 (3H,

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.45\text{CHCl}_3$ として、

計算値: C; 47.86, H; 3.15, N; 6.05 (%)

実測値: C; 47.84, H; 3.29, N; 5.98 (%)

【0130】実施例47

5-(3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン(5.3g)、塩化鉄(III)(360mg)および炭素粉(360mg)の水/メタノール(2:8)混液中の懸濁液にヒドラジン1水和物(6.8ml)を添加し、還流下に4時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出する。抽出液を合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー(150ml)にかけ、5-(3-アミノベンジ

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 76.23, H; 5.64, N; 11.11 (%)

実測値: C; 76.24, H; 5.50, N; 10.95 (%)

【0131】実施例48

5-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン(5.70g)、炭素粉(171mg)および塩化鉄(III)・6水和物(171mg)の水/メタノール(2:8)混液中の懸濁液を70℃で10分間加熱し、次にヒドラジン1水和物(3.27g)を5分間で滴下する。混合物を70℃で2.5時間攪拌したのち、冷却し、減圧濃縮乾固する。残渣にクロロホルム/水の混液を加え、濾過する。有機層を分離し、2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー(250g)で精製し、5-(3-アミノ

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 60.21, H; 3.79, N; 8.78 (%)

実測値: C; 60.26, H; 3.72, N; 8.71 (%)

【0132】実施例49

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(5-アミノ-2-クロロベンジルオキシ)イソキノリン

融点 175-176℃

IR (KBr): 1646, 1583 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 5.29 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.8および8.5H

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ として、

58

s), 5.09 (2H, s), 7.35 (1H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8Hz), 7.89 (1H, t, J=7.8Hz), 8.31-8.36 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=8.2Hz), 8.68 (1H, d, J=6.0Hz), 9.53 (1H, s), 9.61 (1H, s)
MASS (m/Z): 409 (M⁺)

ルオキシ)イソキノリン(4.0g)を得る。

融点 175-176℃

IR (KBr): 1629, 1585 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 5.41 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2.0および7.9Hz), 6.81 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=7.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.2および7.2Hz), 7.15-7.54 (3H, m), 8.08 (1H, d, J=5.8Hz), 8.52 (1H, d, J=5.8Hz), 9.20 (1H, s)
MASS (m/Z): 251 (MH⁺)

-2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(5.08g)を白色固形物として得る。

融点 184-185℃

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.40 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25 (1H, d, J=9.0Hz), 7.49 (1H, d, J=7.3Hz), 7.61-7.75 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=5.8Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8Hz), 9.29 (1H, s)
MASS (m/Z): 319 (M⁺)

z), 6.93 (1H, d, J=2.8Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3Hz), 7.19 (1H, d, J=8.5Hz), 7.45-7.60 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=5.9Hz), 8.56 (1H, d, J=5.9Hz), 9.23 (1H, s)

MASS (m/Z): 285 (MH⁺)

計算値: C; 67.49, H; 4.60, N; 9.84 (%)

実測値: C; 67.55, H; 4.47, N; 9.83 (%)

【0133】実施例50

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2-クロロベンジルオキシ)イソキノリン

融点 166-168℃

IR (KBr): 1625, 1581 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 5.33 (2H, s),

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 67.07, H; 4.61, N; 9.78 (%)

実測値: C; 66.98, H; 4.62, N; 9.70 (%)

【0134】実施例51

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2,5-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン

融点 160-162℃

IR (KBr): 1629, 1591 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 4.25 (2H, s),

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 2/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 59.54, H; 3.87, N; 8.68 (%)

実測値: C; 59.42, H; 3.52, N; 8.51 (%)

【0135】実施例52

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.57 (3H, s), 5.36 (1H, s), 5.68 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.44-7.69 (4H, m), 9.18 (1H, s)

【0136】実施例53

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2-アミノ-6-クロロベンジルオキシ)イソキノリン

IR (KBr): 1629, 1600 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 5.34 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.64-6.72 (2H, m), 7.09 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=1.7$ および 7.0Hz), 7.59-7.71 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$)
MASS (m/z): 285 (MH^+)

【0137】実施例54

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2-クロロ-6-メトキシベンジルオキシ)イソキノリン
NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.73 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.90-6.92 (2H, m),

6.80 (1H, dd, $J=1.6$ および 7.8Hz), 7.01 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.02-7.16 (2H, m), 7.50-7.63 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 9.25 (1H, s)

MASS (m/z): 285 (MH^+)

5.27 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.01-7.08 (2H, m), 7.47-7.61 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 9.24 (1H, s)

MASS (m/z): 319 (MH^+)

7.46 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.6-7.7 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.26 (1H, s)

MASS (m/z): 315 (MH^+)

【0138】実施例55

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-6-クロロ-2-メトキシベンジルオキシ)イソキノリン
NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.69 (3H, s), 5.23 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.60-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.28 (1H, s)

MASS (m/z): 315 (MH^+)

【0139】実施例56

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2,6-ジメトキシベンジルオキシ)イソキノリン
IR (KBr): 1583 cm^{-1}
NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.68 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=1.8$ および 6.9Hz), 7.59-7.70 (2H, m), 7.80 (1

61

H, d, J=5.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.26 (1H, d, J=0.8 Hz)
 MASS (m/Z) : 311 (MH⁺)

【0140】実施例57

実施例47と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2,6-ジメチルベンジルオキシ)イソキノリン

IR (KBr) : 1625, 1581 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.23 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=1.9および6.7 Hz), 7.61-7.75 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.28 (1H, s)

元素分析 C₁₆H₁₃Cl₂N₃・3/4H₂Oとして、

計算値: C; 57.93, H; 4.41, N; 12.67 (%)

実測値: C; 57.78, H; 4.21, N; 12.47 (%)

【0142】実施例59

5-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (1.98 g)、鉄粉 (1.66 g)、ギ酸アンモニウム (0.22 g)、エタノール (20 ml) および水 (2 ml) の混合物を還流下に2時間激しく攪拌する。次に混合物に鉄粉 (4.98 g) およびギ酸アンモニウム (0.88 g) を添加し、還流下に6時間激しく攪拌する。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた固形物を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (150 ml) で精製し、5-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)イソキノリン (950 mg) を固形物として得る。

IR (KBr) : 1626, 1585 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 5.33 (2H, d, J=1.8 Hz), 5.37 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J=5.6および9.1 Hz), 7.07 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.60-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s)

MASS (m/Z) : 303 (MH⁺)

【0143】実施例60

実施例59と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

IR (KBr) : 1708, 1628, 1589 cm⁻¹

62

MASS (m/Z) : 279 (MH⁺)

【0141】実施例58

実施例48と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2,6-ジクロロベンジルアミノ)イソキノリン

融点 171-172℃ (酢酸エチル/n-ヘキサンより)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.50 (2H, d, J=4.0 Hz), 5.57 (2H, s), 6.38 (1H, t, J=4.0 Hz), 6.84 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.12 (1H, s)

MASS (m/Z) : 318 (MH⁺)

20 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.57 (3H, s), 5.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.36 (2H, br. s), 6.92 (1H, dd, J=5.5および9.0 Hz), 7.07 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.18 (1H, s)

MASS (m/Z) : 317 (MH⁺)

30 【0144】実施例61

実施例59と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2,6-ジメチルベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

IR (KBr) : 1628, 1585 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.08 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.56 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.50-7.66 (3H, m), 9.18 (1H, s)

MASS (m/Z) : 293 (MH⁺)

【0145】実施例62

N-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジル)-N-ホルミル-5-イソキノリルアミン (890 mg)、鉄粉 (657 mg) および塩化アンモニウム (88.6 mg) のエタノール (30 ml) / 水 (3 ml) 混液中の混合物を加熱して1時間還流させ、次に冷却し、濾過する。固形物をエタノール、アセトンおよび塩化メチレン
 50 で完全に洗浄する。濾液を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチ

63

ルに溶解し、2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、N-(3-アミノ-2,6-ジクロロベンジル)-N-ホルミル-5-イソキノリルアミン(800mg)を白色固形物として得る。

融点 75-80℃

IR (KBr) : 1678 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 5.15 (2H, AB q, $J=14.6\text{Hz}$, 内部線の分離 14.0Hz), 5.44および5.50 (合計2H, それぞれ s), 6.59および6.65 (合計1H, それぞれ

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ として、

計算値: C; 58.98, H; 3.78, N; 12.14 (%)

実測値: C; 58.78, H; 3.54, N; 11.78 (%)

【0146】実施例63

5-(6-クロロ-2-エトキシカルボニルメチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン(935mg)、鉄粉(600mg)および塩化アンモニウム(81mg)のエタノール(28ml)/水(3ml)混液中の混合物を4時間還流させ、次に冷却し、減圧濃縮する。残渣に水および塩化メチレンを添加し、5分間攪拌し、濾過する。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水(1回)、水(2回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/ n -ヘキサン(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(40mg)、続いて塩化メチレン/メタノール(40:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(100g)にかけ、5-

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として、

計算値: C; 60.59, H; 3.67, N; 7.85 (%)

実測値: C; 60.60, H; 3.81, N; 7.52 (%)

【0147】実施例64

実施例63と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2-クロロ-6-エトキシカルボニルメチルチオベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.05 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 3.95 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.52 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.61-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.28 (1H, s)

MASS (m/Z) : 403 (MH⁺)

【0148】実施例65

実施例63と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-6-クロロ-2-メチルチオベンジルオキシ)イソキノリン

融点 167-169℃

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.18 (3H,

64

d, $J=8.8$ および 8.75Hz), 6.90および6.96 (合計1H, それぞれd, $J=8.75$ および 8.74Hz), 7.34-7.37 (0.6H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.57-7.71 (1.4H, m), 8.07-8.15 (1H, m), 8.24 (0.4H, s), 8.42 (0.6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.52 (0.4H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.80 (0.6H, s), 9.32および9.34 (合計1H, それぞれ s)

10 MASS (m/Z) : 346 (MH⁺)

(7-クロロ-3-オキシ-2H-1,4-ベンゾチアジン-8-イル)メトキシイソキノリン(299.8mg)を灰白色固形物として得る。

融点 265-267℃

IR (KBr) : 1686 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.42 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61-7.76 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 10.79 (1H, s)

MASS (m/Z) : 357 (MH⁺)

s), 5.54 (2H, s), 5.78 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49-7.52 (1H, m), 7.61-7.79 (3H, m), 8.44 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.28 (1H, s)

MASS (m/Z) : 331 (MH⁺)

【0149】実施例66

実施例63と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アミノ-2-クロロ-6-メチルチオベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.32 (3H, s), 5.49 (2H, s), 5.63 (2H, br. s), 6.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49-7.52 (1H, m), 7.61-7.73 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.28 (1H, s)

MASS (m/Z) : 331 (MH⁺)

【0150】実施例67

50 実施例63と同様にして下記の化合物を得る。

65

5- (3-アミノ-2, 6-ジメチルチオベンジルオキシ) イソキノリン

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.65 (2H, s), 5.74 (2H, br. s), 6.89 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.61-7.73 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.27 (1H, s)

MASS (m/Z): 343 (MH⁺)

【0151】実施例68

5- (3-アミノベンジルオキシ) イソキノリン (0.5 g) およびジメチルアミノピリジン (2.5 mg) のピリジン (2.5 ml) / 無水酢酸 (2.5 ml) / 塩化メチレン (2.5 ml) 混液の溶液を室温で20時間攪拌する。溶液を濃縮乾固し、残渣に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水

元素分析 $C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot H_2O$ として、

計算値: C; 69.61, H; 5.85, N; 9.03 (%)

実測値: C; 69.53, H; 5.81, N; 8.99 (%)

【0152】実施例69

5- (5-アミノ-2-クロロベンジルオキシ) イソキノリン (0.5 g) の塩化メチレン (2.5 ml) 溶液にピリジン (2.5 ml)、無水酢酸 (2.5 ml) およびジメチルアミノピリジン (2.5 mg) を室温で添加する。溶液を室温で20時間攪拌したのち、減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた油状物を酢酸エチル/ n -ヘキサン (1:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50 ml) にかけて、5- [2-クロロ-5- (N, N-ジアセチルアミノ) ベンジルオキシ] イソキノリンの固形物 (108 mg) を得るが、続いて酢酸エチルで溶出して、黄色固形物 (560 mg) を得る。この固形物をテトラヒドロフラン/イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、5- (5-アセトア

元素分析 $C_{18}H_{15}ClN_2O_2$ として、

計算値: C; 66.16, H; 4.63, N; 8.57 (%)

実測値: C; 66.08, H; 4.42, N; 8.59 (%)

5- [2-クロロ-5- (N, N-ジアセチルアミノ) ベンジルオキシ] イソキノリン

融点 130-132°C

IR (KBr): 1710, 1583 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 2.27 (6H, s), 5.38 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=2.4$ および 8.5 Hz), 7.41-7.69 (4H, m), 8.08 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.25 (1H, s)

66

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた油状物を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50 ml) にかけて、固形物 (520 mg) を得る。この固形物を塩化メチレン/イソプロピルエーテル/ n -ヘキサンの混液から再結晶して、5- (3-アセトアミドベンジルオキシ) イソキノリン (510 mg) を得る。

融点 109-110°C

IR (KBr): 1668, 1622, 1591 cm^{-1}

10

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.18 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.02 (1H, dd, $J=1.4$ および 7.0 Hz), 7.19-7.62 (5H, m), 7.69 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.18 (1H, s)

MASS (m/Z): 293 (MH⁺)

ミド-2-クロロベンジルオキシ) イソキノリン (380 mg) を白色固形物として得る。

5- (5-アセトアミド-2-クロロベンジルオキシ) イソキノリン

融点 90-92°C

IR (KBr): 1691, 1621, 1587 cm^{-1}

30

NMR (CDCl₃, δ): 2.13 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.7$ および 5.9 Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41-7.69 (3H, m), 7.90 (1H, dd, $J=2.5$ および 8.7 Hz), 7.95 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.11 (1H, s)

MASS (m/Z): 327 (MH⁺)

MASS (FAB⁺): 369 (MH⁺)

【0153】実施例70

5- (3-アミノ-2-クロロベンジルオキシ) イソキノリン (0.5 g) およびジメチルアミノピリジン (2.5 mg) のピリジン (2.5 ml) / 無水酢酸 (2.5 ml) / 塩化メチレン (2.5 ml) 混液の溶液を室温で一晩攪拌する。溶液を濃縮乾固し、残渣に水および酢酸エチルを加える。有機層を分離し、水 (2回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた固形物を酢

50

67

酸エチル/*n*-ヘキサンの混液から再結晶して、5-[2-クロロ-3-(*N,N*-ジアセチルアミノ)ベンジルオキシ]イソキノリン(363mg)を固形物として得る。

融点 155-157℃

IR (KBr): 1718, 1627, 1585 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2.34 (6H, s),

元素分析 C₂₀H₁₇ClN₂O₃ · 1/2H₂Oとして、

計算値: C; 63.58, H; 4.80, N; 7.41 (%)

実測値: C; 63.85, H; 4.71, N; 7.40 (%)

【0154】実施例71

5-(3-アミノ-2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(1.05g)のピリジン/塩化メチレン/無水酢酸(1:1:1)の混液(15ml)の溶液を4-ジメチルアミノピリジン(5mg)とともに室温で18時間攪拌する。次に氷冷した炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を添加し、混合物を30分間攪拌し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2回)、水(3回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣に酢酸エチル(100ml)を加え、固形物を濾過分離して、5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(75mg)を白色固形物として得る。濾液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサン(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(40g)にかけ、更に5

元素分析 C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂として、

計算値: C; 59.85, H; 3.91, N; 7.75 (%)

実測値: C; 59.70, H; 3.63, N; 7.52 (%)

5-[3-(*N,N*-ジアセチルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]イソキノリン

NMR (CDCl₃, δ): 2.33 (6H, s), 5.51 (2H, s), 7.21-7.31 (2H, m), 7.52-7.64 (3H, m), 7.92 (1H, d, J=6.0Hz), 8.49 (1H, d, J=6.0Hz), 9.22 (1H, s)

MASS (m/z): 403 (M⁺)

【0155】実施例72

5-(3-アミノ-2,5-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(256mg)の1,2-ジクロロエタン(6ml)溶液に無水酢酸(1ml)を加え、75℃で2.5時間攪拌したのち、室温に冷却する。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に注ぎ、室温で30分間攪拌し、酢酸エチルで3回抽出する。抽出液を合わせ飽和

元素分析 C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂ · 1/4H₂Oとして、

計算値: C; 59.06, H; 3.93, N; 7.66 (%)

実測値: C; 59.06, H; 3.72, N; 7.55 (%)

【0156】実施例73

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

68

5.42 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=7.4Hz), 7.28 (1H, d, J=8.6Hz), 7.45-7.70 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=7.0Hz), 8.19 (1H, d, J=5.8Hz), 8.56 (1H, d, J=5.8Hz), 9.29 (1H, s)

MASS (m/z): 369 (MH⁺)

5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(600mg)と5-[3-(*N,N*-ジアセチルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]イソキノリン(200mg)とを得る。

5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン

融点 219-220℃

IR (KBr): 1697 cm⁻¹

20 NMR (CDCl₃, δ): 2.27 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.20-7.26 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=9.0Hz), 7.51-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, br. s), 7.94 (1H, d, J=5.8Hz), 8.42-8.50 (2H, m), 9.22 (1H, s)

MASS (m/z): 361 (M⁺)

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を塩化メチレン/*n*-ヘキサンの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2,5-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(140mg)を粉末状物として得る。

融点 217-220℃

IR (KBr): 1668, 1585 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2.29 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=7.4Hz), 7.39 (1H, d, J=2.3Hz), 7.52-7.73 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=5.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=5.8Hz), 9.28 (1H, s)

MASS (m/z): 361 (MH⁺)

5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メチルイソキノリン

50

69

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.13 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.45 (2H, s), 7.45 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.52-7.61 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.19 (1H, s), 9.71 (1H, s)

【0157】実施例74

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2-アセトアミド-3, 6-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン

融点 104-106°C

IR (KBr) : 1684, 1630, 1585 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.97 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.56-7.73 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.27 (1H, s), 9.98 (1H, s)

MASS (m/Z) : 361 (MH^+)

【0158】実施例75

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

5-(6-アセトアミド-2, 3-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン 融点 152-154°C

IR (KBr) : 1691 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.01 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 7.54-7.74 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.28 (1H, s), 9.92 (1H, s)

MASS (m/Z) : 361 (MH^+)

【0159】実施例76

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2-アセトアミド-6-クロロベンジルオキシ) イソキノリン

IR (KBr) : 1700, 1583 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.99 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.38-7.72 (6H, m), 7.80 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.27 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 9.82 (1H, br. s)

MASS (m/Z) : 327 (MH^+)

【0160】実施例77

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ) イソキノリン

融点 214-215°C

IR (KBr) : 1697, 1587, 1533 cm^{-1}

70

-1

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J=9.1$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.72-7.81 (3H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.29 (1H, s), 9.67 (1H, s)

MASS (m/Z) : 345 (MH^+)

10 【0161】実施例78

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ) -3-メチルイソキノリン

融点 142-143°C

IR (KBr) : 1666, 1591, 1537 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 (3H, s), 2.57 (3H, s), 5.73 (2H, br. s), 7.32-7.76 (6H, m), 9.18 (1H, s), 9.69 (1H, br. s)

20 MASS (m/Z) : 359 (MH^+)

【0162】実施例79

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2-クロロ-6-メトキシベンジルオキシ) イソキノリン

融点 221-222°C

IR (KBr) : 1693, 1587 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.06 (2H, s), 3.86 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.59-7.73 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.27 (1H, s), 9.52 (1H, s)

MASS (m/Z) : 357 (MH^+)

【0163】実施例80

実施例72と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-6-クロロ-2-メトキシベンジルオキシ) イソキノリン

40 融点 172-174°C

IR (KBr) : 1664, 1585, 1527 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.14 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.62-7.75 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.29 (1H, s), 9.61 (1H, s)

71

MASS (m/Z) : 357 (MH⁺)

【0164】実施例81

実施例72と同様に下記化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジメトキシベンジルオキシ) イソキノリン

融点 184-187℃

IR (KBr) : 1654, 1585 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.08 (3H,元素分析 C₂₀H₂₀N₂O₄ · 1/5 H₂Oとして、

計算値: C; 67.48, H; 5.84, N; 7.87 (%)

実測値: C; 67.36, H; 5.84, N; 7.69 (%)

【0165】実施例82

実施例72と同様に下記化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジメチルベンジルオキシ) イソキノリン

融点 214-215℃

IR (KBr) : 1658, 1585, 1529 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.05 (3H,元素分析 C₂₀H₂₀N₂O₂ · 1/2 H₂Oとして、

計算値: C; 72.92, H; 6.12, N; 8.50 (%)

実測値: C; 72.96, H; 6.22, N; 8.46 (%)

【0166】実施例83

実施例72と同様に下記化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジメチルベンジルオキシ) -3-メチルイソキノリン

融点 261-262℃

IR (KBr) : 1656, 1589, 1531 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.05 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.52-7.64 (3H, m), 9.18 (1H, s), 9.38 (1H, br. s)MASS (m/Z) : 335 (MH⁺)

【0167】実施例84

5-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン (1.0 g) の1, 2-ジクロロエタン (17 ml) 溶液に無水酢酸 (3 ml) を加え、70℃で1時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、1時間攪拌する。酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、混合物を更に1時間攪拌する。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (1

元素分析 C₂₂H₂₁ClN₂O₄Sとして、

計算値: C; 57.08, H; 5.01, N; 6.05 (%)

実測値: C; 57.28, H; 4.65, N; 5.94 (%)

【0169】実施例86

実施例84と同様に下記化合物を得る。

72

s), 3.71 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.49 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.60-7.72 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.27 (1H, s), 9.36 (1H, s)

MASS (m/Z) : 353 (MH⁺)

s), 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J=0.9および6.9 Hz), 7.62-7.79 (3H, m), 8.43 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.28 (1H, s), 9.39 (1H, s)

MASS (m/Z) : 321 (MH⁺)

回)、水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を塩化メチレン/n-ヘキサン混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン (1.07 g) を白色粉末として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.13 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.51-7.87 (6H, m), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s), 9.72 (1H, s)MASS (m/Z) : 361 (M⁺)

【0168】実施例85

実施例84と同様に下記化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2-クロロ-6-エトキシカルボニルメチルチオベンジルオキシ) イソキノリン

融点 167-169℃

IR (KBr) : 1734, 1657 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.07 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.12 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.01 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.55 (2H, s), 7.51-7.83 (6H, m), 8.44 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s), 9.65 (1H, s)MASS (m/Z) : 445 (MH⁺)

5-(3-アセトアミド-6-クロロ-2-メチルチオベンジルオキシ) イソキノリン

73

74

融点 196-198℃ (クロロホルム/イソプロピル
エーテルより)

IR (KBr) : 1664 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.18 (3H,
s), 2.26 (3H, s), 5.63 (2H, s),

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 60.62, H; 4.66, N; 7.44 (%)

実測値: C; 60.70, H; 4.48, N; 7.31 (%)

【0170】実施例87

実施例84と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-2-クロロ-6-メチルチオ
ベンジルオキシ) イソキノリン

融点 211-214℃ (クロロホルム/イソプロピル
エーテル/n-ヘキサンより)

IR (KBr) : 1676 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.11 (3H,
s), 2.49 (3H, s), 5.49 (2H, s),
7.49 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.50-
7.53 (1H, m), 7.61-7.80 (4H,
m), 8.44 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.2

MASS (m/Z) : 373 (MH^+)

【0171】実施例88

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 3/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 61.61, H; 5.33, N; 7.18 (%)

実測値: C; 61.69, H; 5.10, N; 6.95 (%)

【0172】実施例89

無水酢酸 (1.60g) にギ酸 (1.44g) を10分
間で滴下し、溶液を45℃に1時間加温し、次に0~5
℃に冷却する。この溶液に5-(3-アミノ-2, 6-
ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン (1.00g)
を添加する。30分後、黄色溶液を室温で15分間攪拌
する。酢酸エチル/テトラヒドロフラン/炭酸水素ナト
リウム飽和水溶液を加え、30分間攪拌する。有機層を
分離し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩
水で各1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減
圧濃縮して、5-(2, 6-ジクロロ-3-ホルミルア

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ として、

計算値: C; 58.81, H; 3.48, N; 8.07 (%)

実測値: C; 58.50, H; 3.32, N; 7.78 (%)

【0173】実施例90

5-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)
イソキノリン (231mg) のピリジン/塩化メチレン
/無水プロピオン酸 (1:1:1) 混液 (3ml) の溶
液に4-ジメチルアミノピリジンの結晶を加え、室温で
84時間置く。テトラヒドロフラン (5ml) および1
N水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、混合物を
室温で2時間攪拌する。混合物を1N塩酸でpH7.0
に調整し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水 (2
回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグ

7.52-7.72 (4H, m), 7.77 (1H,
d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8.$
8Hz), 8.44 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$),
9.29 (1H, s), 9.53 (1H, s)

MASS (m/Z) : 373 (MH^+)

実施例84と同様にして下記の化合物を得る。

10 5-(3-アセトアミド-2, 6-ジメチルチオベンジ
ルオキシ) イソキノリン

融点 210-212℃ (クロロホルム/イソプロピル
エーテル/n-ヘキサンより)

IR (KBr) : 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.15 (3H,
s), 2.24 (3H, s), 2.46 (3H, s),
5.66 (2H, s), 7.48-7.54 (2H,
m), 7.62-7.79 (3H, m), 7.92 (1
H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=$
5.8Hz), 9.28 (1H, s), 9.46 (1
H, s)

MASS (m/Z) : 385 (MH^+)

ミノベンジルオキシ) イソキノリン (1.02g) を白
色固形物として得る。

融点 215-217℃

IR (KBr) : 1701 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 5.49 (2H,
s), 7.50-7.81 (5H, m), 8.25 (1
H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.41-8.47 (2
H, m), 9.30 (1H, s), 10.12 (1H,
s)

MASS (m/Z) : 347 (M^+)

ネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、固形物残渣が得られ
る。少量の酢酸エチルを添加し、濾過して、5-(2,
6-ジクロロ-3-プロパノイルアミノベンジルオキ
シ) イソキノリン (164mg) を微ピンク色固形物と
して得る。

融点 192.5-194℃

IR (KBr) : 1657 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.10 (3H, t,
 $J=7.5\text{Hz}$), 2.43 (2H, q, $J=7.5\text{H}$
z), 5.50 (2H, s), 7.50-7.87 (6

75

H, m), 8.45 (1H, d, J=5.7 Hz),
9.29 (1H, s), 9.64 (1H, s)

元素分析 $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_2$ として、

計算値: C; 60.81, H; 4.30, N; (%)

実測値: C; 60.41, H; 4.06, N; 7.26 (%)

【0174】実施例91

5-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン (400mg) およびピリジン (3ml) の混合物に無水ブタン酸 (1ml) を添加し、50℃で22時間加熱し、次に室温に冷却する。氷水を添加し、混合物を30分間撹拌したのち、酢酸エチルで抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、残渣を塩化メチレン/n-ヘキサンの混液から再結晶して、5-(2, 6-ジクロロ-3-ブタノイルアミノベンジルオキシ)イソキノリン (344.1mg) を白色

元素分析 $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_2 \cdot 1/4 H_2O$ として、

計算値: C; 61.00, H; 4.73, N; 7.11 (%)

実測値: C; 60.81, H; 4.45, N; 7.06 (%)

【0175】実施例92

N-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジル)-N-ホルミル-5-イソキノリルアミン (200mg) の1, 2-ジクロロエタン (2ml) 溶液にピリジン (1ml) および無水ブタン酸 (500μl) を添加し、75℃で17時間加熱し、次に室温で18時間撹拌し、水を加えて更に3時間撹拌する。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で希釈し、塩化メチレンで2回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、白色固形物を得る。これにイソプロピルエーテルを添加し、固形物を濾過分離し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、N-(2, 6-ジクロロ-3-ブタノイルアミノベンジル)-N-ホルミル-5-イソキノリルアミン (220mg) を得る。

融点 145-150℃

IR (KBr): 1666 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.89 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 5.15-5.36 (2H, m), 7.20-7.70 (5H, m), 8.12 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.40-8.52 (1H, m), 8.25および8.84 (合計1H,

元素分析 $C_{18}H_{13}Cl_2N_2O_2$ として、

計算値: C; 54.64, H; 3.31, N; 7.08 (%)

実測値: C; 54.61, H; 3.09, N; 6.85 (%)

【0177】実施例94

5-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン (1.0g)、ジケテン (395mg) および1, 2-ジクロロエタン (20ml) を含有する溶液を70℃で8時間加熱し、次に室温で3日間置く。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽

76

MASS (m/Z): 375 (M⁺)

固形物として得る。

融点 183-185℃

IR (KBr): 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.75 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.49 (2H, s), 7.50-7.85 (6H, m), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s), 9.66 (1H, s)

MASS (m/Z): 389 (M⁺)

20 それぞれs), 9.33 (1H, d, J=3.0 Hz)

z), 9.43 (1H, d, J=8.0 Hz)

MASS (m/Z): 416 (MH⁺)

【0176】実施例93

5-(3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン (600mg) の1, 2-ジクロロエタン (10ml) 溶液に無水クロロ酢酸 (450mg) を添加し、室温で1時間撹拌し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、15分間撹拌する。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、5-(2, 6-ジクロロ-3-クロロアセタミドベンジルオキシ)イソキノリン (741.3mg) を白色固形物として得る。

融点 275-280℃ (dec.)

IR (KBr): 3250, 1668 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.42 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.62-7.89 (5H, m), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.30 (1H, s), 10.09 (1H, s)

MASS (m/Z): 395 (MH⁺)

和水溶液 (2回)、水 (1回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (100g) に2回かけ、5-[2, 6-ジクロロ-3-[N-(3-オキシ-1-ブタノイル)アミノ]ベンジルオキシ]イソキノリン (500mg)

77

g)を黄色固形物として得る。

融点 136-140℃

IR (KBr) : 1713, 1687 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.22 (3H, s), 3.70 (2H, s), 5.50 (2H, s),元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ として、

計算値: C; 59.57, H; 4.00, N; 6.95 (%)

実測値: C; 59.55, H; 3.67, N; 6.44 (%)

【0178】実施例95

5-(3-アミノ-2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(510mg)のクロロホルム(50ml)溶液に無水コハク酸(160mg)を添加し、55℃で24時間加熱する。生じた沈澱を濾過分離し、クロロホルムで十分に洗い、乾燥し、次に水(30ml)中に懸濁させ、1N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を添加して溶解させ、次に1N塩酸(1.5ml)を攪拌下にゆっくり加えて沈澱を生成させる。固形物を集め、十分に水洗し、乾燥して、3-[2,4-ジクロロ-3-(5-イソキノリルオキシメチル)フェニルカルバモイル]プロピオン酸(128mg)を白色粉末と

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 54.96, H; 4.15, N; 6.41 (%)

実測値: C; 54.78, H; 4.02, N; 6.32 (%)

【0179】実施例96

5-(3-アミノ-2,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(200mg)の1,2-ジクロロエタン(4ml)溶液にイソプロピルイソシアナート(500 μ l)を添加し、18時間還流させ、次に冷却し、更にイソプロピルイソシアナート(500 μ l)およびエタノール(4ml)を添加し、70℃で30時間加熱する。生じた沈澱を濾過分離し、塩化メチレンで十分に洗い、乾燥して、5-[2,6-ジクロロ-3-(N'-イソプロピルウレイド)ベンジルオキシ]イソキノリン(143mg)を灰白色粉末として得る。

融点 236-238℃

IR (KBr) : 3359, 3275, 1643 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.11 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.72-3.82 (1H, m), 5.46 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.47-7.52 (2H, m), 7.62-7.81 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s)

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 72.64, H; 4.73, N; 4.98 (%)

実測値: C; 72.61, H; 4.60, N; 4.90 (%)

【0181】実施例98

5-(3-メトキシカルボニルベンジルオキシ)イソキノリン(520mg)のメタノール(6.0ml)溶液

78

7.50-7.81 (5H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 9.94 (1H, s)

MASS (m/Z) : 403 (MH⁺)

して得る。

融点 224-226℃

IR (KBr) : 3238, 1720, 1678, 1659 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.54-2.57 (2H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.50-7.88 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 9.74 (1H, s), 12.15 (1H, br. s)

MASS (m/Z) : 419 (MH⁺)MASS (m/Z) : 404 (MH⁺)

【0180】実施例97

5-(3-メトキシカルボニルベンジルオキシ)イソキノリン(1.04g)の1,4-ジオキササン(10ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(4.0ml)を加え、溶液を60℃で1時間加熱し、冷却する。1N塩酸(4.0ml)を加え混合物を減圧濃縮乾固する。残渣に水を添加し、白色固形物を濾過で分離し、十分に水洗し、次にデシケーター中で五酸化リンで乾燥して、5-(3-カルボキシベンジルオキシ)イソキノリン(924.4mg)を白色粉末として得る。

融点 240-242℃

IR (KBr) : 2360, 1902, 1705, 1628, 1591 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 5.44 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.54-7.72 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.93-8.02 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 13.07 (1H, s)

MASS (m/Z) : 280 (MH⁺)

に40%メチルアミンのメタノール(6.0ml)溶液を加え、室温で24時間攪拌する。減圧濃縮し、残渣をアセトン/イソプロピルエーテルの混液から再結晶し

79

て、5-(3-N-メチルカルバモイルベンジルオキシ)イソキノリン(408.1mg)を灰白色結晶性固形物として得る。

融点 126-129℃

IR (KBr) : 1641 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80 (3H, d,

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 73.50, H; 5.55, N; 9.52 (%)

実測値: C; 73.23, H; 5.55, N; 9.53 (%)

【0182】実施例99

水素化アルミニウムリチウム(427mg)のテトラヒドロフラン(30ml)中の懸濁液を氷冷し、5-(3-メトキシカルボニルベンジルオキシ)イソキノリン(3.0g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を30分間で滴下する。1.5時間攪拌したのち、ロシエル塩の飽和水溶液を滴下して、過剰の試薬を失効させる。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(100g)で精製し、続いて塩化メチレン/メタノール/イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、5-(3-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)イソキノリン

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ として、

計算値: C; 76.96, H; 5.70, N; 5.28 (%)

実測値: C; 76.71, H; 5.64, N; 5.22 (%)

【0183】実施例100

5-[2-クロロ-3-(N,N-ジアセチルアミノ)ベンジルオキシ]イソキノリン(187mg)のエタノール(2ml)溶液にピロリジン(42 μ l)を室温で添加する。室温で5分間攪拌したのち、混合物を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣を塩化メチレン/イソプロピルエーテル/n-ヘキサンの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2-クロロベンジルオキシ)イソキノリン(118mg)を粉末として得る。

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 65.80, H; 4.66, N; 8.52 (%)

実測値: C; 65.73, H; 4.40, N; 8.40 (%)

【0184】実施例101

5-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)イソキノリン(300mg)、メチルチオ酢酸(0.17ml)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(270mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液にN-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩(420mg)を室温で加える。室温で3日間攪拌したのち、混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせ、水(3回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(50ml)で精製し、続いて塩化

80

J=4.5Hz), 5.40 (2H, s), 7.35 (1H, d, J=7.4Hz), 7.48-7.72 (4H, m), 7.82 (1H, d, J=7.7Hz), 8.00-8.03 (2H, m), 8.51-8.54 (2H, m), 9.29 (1H, s)

MASS (m/Z) : 293 (MH⁺)

10 ン(1.34g)を白色粉末として得る。

融点 124-126℃

IR (KBr) : 3213, 1585 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.54 (2H, d, J=5.7Hz), 5.23 (1H, t, J=5.7Hz), 5.34 (2H, s), 7.29-7.42 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.56-7.71 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=5.8Hz), 8.52 (1H, d, J=5.8Hz), 9.28 (1H, s)

20 MASS (m/Z) : 266 (MH⁺)

融点 196-198℃

IR (KBr) : 1662, 1583, 1537 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.11 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.37-7.75 (6H, m), 7.98 (1H, d, J=5.8Hz), 8.51 (1H, d, J=5.8Hz), 9.29 (1H, s), 9.62 (1H, s)

MASS (m/Z) : 327 (MH⁺)

メチレン/イソプロピルエーテルの混液から再結晶し

て、5-[2-クロロ-6-フルオロ-3-(メチルチオアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン(317mg)を粉末として得る。融点 165-167℃

IR (KBr) : 1678, 1587, 1539 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.19 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.39 (1H, t, J=9.1Hz), 7.50 (1H, d, J=6.3Hz), 7.62-7.87 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=5.8Hz), 9.29 (1H, s), 9.80 (1H, s)

81

MASS (m/Z) : 391 (MH⁺)

【0185】実施例102

5- (3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン (500mg)、メチルチオ酢酸 (332.5mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (423.3mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にN-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩 (660.6mg) を添加し、混合物を室温で7日間攪拌したのち、更にN-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩 (660.6mg) を添加し、室温で更に7日間攪拌する。混合物に水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出する。有機層を3回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をクロロホルム/メタノール (30:1) を溶出液とするシリ

元素分析 C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₂Sとして、

計算値: C; 56.03, H; 3.96, N; 6.88 (%)

実測値: C; 55.67, H; 3.91, N; 6.76 (%)

【0186】実施例103

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5- [2-クロロ-6-フルオロ-3- (メチルチオアセトアミド) ベンジルオキシ] -3-メチルイソキノリン

融点 189-190℃

IR (KBr) : 1684, 1630, 1589, 1556 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.19 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.38 (3H, s), 5.38 (2H, br. s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=7.8Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=5.8および9.0Hz), 9.18 (1H, s), 9.80 (1H, s)

MASS (m/Z) : 405 (MH⁺)

【0187】実施例104

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5- [2, 6-ジクロロ-3- (メチルチオアセトアミド) ベンジルオキシ] -3-メチルイソキノリン

融点 189-191℃

IR (KBr) : 1684, 1630, 1591 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.41 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.44-7.71 (5H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 9.19 (1H, s), 9.85 (1H, s)

MASS (m/Z) : 421 (MH⁺)

【0188】実施例105

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5- [2, 6-ジメチル-3- (メチルチオアセトアミド) ベンジルオキシ] イソキノリン

82

カゲルカラムクロマトグラフィ (100g) にか、続いて塩化メチレン/イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、5- [2, 6-ジクロロ-3- (メチルチオアセトアミド) ベンジルオキシ] イソキノリン (434.3mg) を白色粉末として得る。

融点 156-158℃

IR (KBr) : 3354, 1686, 1630, 1585, 1518 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.19 (3H, s), 3.41 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=7.4Hz), 7.60-7.81 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8Hz), 9.30 (1H, s), 9.85 (1H, s)

MASS (m/Z) : 407 (MH⁺)

ド) ベンジルオキシ] イソキノリン

20 融点 156-158℃

IR (KBr) : 1647, 1585 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.30 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29 (1H, d, J=8.1Hz), 7.51 (1H, d, J=6.9Hz), 7.62-7.73 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=5.8Hz), 8.43 (1H, d, J=5.8Hz), 9.28 (1H, s), 9.52 (1H, s)

MASS (m/Z) : 367 (MH⁺)

【0189】実施例106

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5- [2, 6-ジメチル-3- (メチルチオアセトアミド) ベンジルオキシ] -3-メチルイソキノリン

融点 212-213℃

IR (KBr) : 1647, 1589, 1531 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=8.1Hz), 7.29 (1H, d, J=8.1Hz), 7.43 (1H, d, J=6.5Hz), 7.52-7.68 (3H, m), 9.18 (1H, s), 9.52 (1H, br. s)

MASS (m/Z) : 381 (MH⁺)

【0190】実施例107

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5- [3- (t-ブトキシカルボニルグリシルアミノ) -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] イソキノリン

83

融点 199-200℃ (クロロホルム/n-ヘキサンより)

IR (KBr) : 3379, 3159, 1703 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.40 (9H, s), 3.82 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 7.26 (1H, br. t), 7.51-7.81 (5H, m), 7.99 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.30 (1H, s), 9.59 (1H, s)

【0191】実施例108

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 57.72, H; 5.25, N; 8.41 (%)

実測値: C; 57.51, H; 5.04, N; 8.33 (%)

【0192】実施例109

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5-[3-(2-カルバモイルエチルチオアセトアミド)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]イソキノリン

融点 222-224℃

IR (KBr) : 3278, 1659 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.61および3.86 (合計2H, それぞれs), 5.50 (2H, s),

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 52.51, H; 3.99, N; 8.75 (%)

実測値: C; 52.47, H; 3.87, N; 8.31 (%)

【0193】実施例110

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5-[3-(2-シアノエチルチオアセトアミド)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]イソキノリン

融点 176-179℃

IR (KBr) : 2210, 1680 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として、

計算値: C; 56.14, H; 3.36, N; 9.35 (%)

実測値: C; 56.19, H; 3.21, N; 9.32 (%)

【0194】実施例111

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジクロロ-3-[(1,2,5-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 238-240℃

IR (KBr) : 3250, 1662 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 53.51, H; 3.23, N; 12.48 (%)

実測値: C; 53.36, H; 3.02, N; 12.10 (%)

【0195】実施例112

実施例102と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジクロロ-3-(フェニルチオアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 159-160℃ (塩化メチレン/イソプロピル

84

5-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノプロピオニルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]イソキノリン

融点 169-170℃

IR (KBr) : 1684 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.37 (9H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 3.19-3.29 (2H, m), 5.49 (2H, s), 6.86 (1H, br. t), 7.50-7.88 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 9.70 (1H, s)

MASS (m/Z) : 490 (MH⁺)

5.93 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, br. s), 7.14 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, br. s), 7.46-7.91 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 9.94および10.03 (合計1H, それぞれs)

MASS (m/Z) : 462 (MH⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.98 (2H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 5.69-5.78 (1H, m), 7.50-7.94 (7H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 10.06 (1H, s)

MASS (m/Z) : 444 (MH⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.30 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.51-7.89 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.85 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.16 (1H, s)

MASS (m/Z) : 445 (MH⁺)

エーテルより)

IR (KBr) : 3269, 1666, 1630, 1585, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.01 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.16-7.80 (1

85

0H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz),
8.44 (1H, d, J=5.8Hz), 9.29 (1

元素分析 $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ として、

計算値: C; 61.42, H; 3.86, N; 5.94 (%)

実測値: C; 60.93, H; 3.70, N; 5.82 (%)

【0196】実施例113

5- (3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン (900mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に0℃で60%水酸化ナトリウムを加え、0℃で5分間、次に室温で45分間攪拌する。再び0℃に冷却し、4-クロロメチル-1-トリフェニルメチルピラゾール (894mg) の固形物を1度に添加する。混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和食塩水を加えて反応を止め、塩化メチレンで4回抽出する。有機層を合わせ5回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (100g) にか、5- [2, 6-ジクロロ-3- [N- [4- (1-トリフェニルメチルピラゾリル) メチル]

元素分析 $C_{41}H_{32}Cl_2N_4O_2 \cdot 7/10H_2O$ として、

計算値: C; 70.73, H; 4.83, N; 8.05 (%)

実測値: C; 70.61, H; 4.53, N; 7.83 (%)

【0197】実施例114

5- [2, 6-ジクロロ-3- [N- [4- (1-トリフェニルメチルピラゾリル) メチル] アセトアミド] ベンジルオキシ] イソキノリン (500mg) の塩化メチレン (10ml) 溶液にアニソール (0.5ml)、続いてトリフルオロ酢酸 (1ml) を滴下する。混合物を30分間攪拌したのち、減圧濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル次に20%メタノール/酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (40g) にか、5- [2, 6-ジク

元素分析 $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_2 \cdot 2H_2O$ として、

計算値: C; 55.36, H; 4.64, N; 11.74 (%)

実測値: C; 55.21, H; 4.07, N; 11.43 (%)

【0198】実施例115

5- (3-クロロアセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン (100mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0ml) 溶液に90% 1, 2, 4-トリアゾール・ナトリウム塩 (51mg) を加え、混合物を室温で30分間攪拌したのち、酢酸エチル/テトラヒドロフラン (4:1) で希釈し、飽和食塩水で4回洗浄し、濾過し、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、白色固形物を得る。メタノール/塩化メチレン/イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、5- [2, 6-ジクロロ-3- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アセトアミドベンジルオキシ] イソキノリン (92mg) を白色粉末として得る。

86

H, s), 9.96 (1H, s)

MASS (m/Z): 469 (MH⁺)

アセトアミド] ベンジルオキシ] イソキノリン (800mg) を白色固形物として得る。

融点 211-214℃

IR (KBr): 1657 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.72 (3H, s), 4.42 (1H, d, J=14.5Hz), 4.93 (1H, d, J=14.5Hz), 5.45 (2H, q, J=8.5Hz), 6.93-6.98 (6H, m), 7.08 (1H, s), 7.30-7.35 (9H, m), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=7.4Hz), 7.64-7.73 (5H, m), 8.33 (1H, d, J=5.8Hz), 9.27 (1H, s)

MASS (m/Z): 684 (MH⁺)

ロロ-3- [N- (4-ピラゾリルメチル) アセトアミド] ベンジルオキシ] イソキノリン (186.1mg) を白色非晶質固形物として得る。

融点 100-110℃

IR (KBr): 1664 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.74 (3H, s), 4.26 (1H, d, J=14.6Hz), 5.06 (1H, d, J=14.6Hz), 5.49 (2H, s), 7.23-7.80 (8H, m), 8.49 (1H, d, J=5.8Hz), 9.30 (1H, s), 12.69 (1H, br. s)

MASS (m/Z): 441 (MH⁺)

融点 2

35℃ (dec.)

IR (KBr): 1674 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ): 5.28 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=7.2Hz), 7.60-7.81 (4H, m), 7.88 (1H, d, J=8.8Hz), 8.02 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=5.8Hz), 8.57 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.20 (1H, s)

MASS (m/Z): 428 (MH⁺)

【0199】実施例116

5- (3-クロロアセトアミド-2, 6-ジクロロベン

ジルオキシ) イソキノリン (300 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (137.4 μ l)、続いて2-メルカプトエタノール (58.5 μ l)、30分後にN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を添加する。混合物を室温で20時間攪拌したのち、トリエチルアミン (100 μ l) および2-メルカプトエタノール (25 μ l) を添加し、さらに4時間攪拌を続ける。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (30 g) にか、5- [2, 6-ジクロロ-3- (2-ヒドロキシエチルチオアセトアミド) ベンジルオキシ] イソキノリン (210 mg) を白色固形物として得る。

融点 164-166°C

IR (KBr) : 1678, 1659, 1589, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.73 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.59 (2H, q, $J=6.5$ Hz), 4.85 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 5.50 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.60-7.81 (4H, m), 7.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.29 (1H, s), 9.86 (1H, s)

MASS (m/Z) : 437 (MH⁺)

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ として、

計算値: C; 45.48, H; 3.39, N; 5.89 (%)

実測値: C; 45.90, H; 3.38, N; 5.76 (%)

【0201】実施例118

実施例117と同様にして下記の化合物を得る。

5- [2, 6-ジクロロ-3-N- (ビス-n-プロピルスルホニル) アミノベンジルオキシ] イソキノリン

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.02 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 1.76-1.94 (4H, m), 3.60-4.01 (4H, m), 5.53 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.61-7.79 (4H, m), 7.88 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9.30 (1H, s)

MASS (m/Z) : 531 (MH⁺)

【0202】実施例119

5- [2, 6-ジクロロ-3-N- (ビスメタンスルホニル) アミノベンジルオキシ] イソキノリン (250 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を加え、1時間攪拌したのち、pH 6.86の緩衝液を加えて反応を止め、塩

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 50.82, H; 3.64, N; 6.97 (%)

実測値: C; 50.50, H; 3.05, N; 6.78 (%)

【0200】実施例117

5- (3-アミノ-2, 6-ジクロロベンジルオキシ) イソキノリン (318.7 mg) およびトリエチルアミン (348 μ l) の塩化メチレン (15 ml) 溶液を0°Cに冷却し、メタンスルホニルクロリド (92.7 μ l) を滴下する。室温で30分間攪拌したのち、反応混合物を再び0°Cに冷却し、更にメタンスルホニルクロリド (92.7 μ l) を滴下し、室温で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、水、飽和食塩水で各1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (13 g) にか、5- [2, 6-ジクロロ-3-N- (ビスメタンスルホニル) アミノベンジルオキシ] イソキノリン (304.2 mg) を白色固形物として得る。

融点 >80°C (鮮明な融点を示さない)

IR (KBr) : 1628, 1585, 1495, 1454, 1402, 1371 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 3.52 (6H, s), 5.51 (2H, s), 7.19-7.23 (1H, m), 7.42-7.65 (4H, m), 7.95 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.23 (1H, s)

MASS (m/Z) : 475 (MH⁺)

30 化メチレンで3回抽出する。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (8 g) にか、5- (2, 6-ジクロロ-3-メタンスルホニルアミノベンジルオキシ) イソキノリン (173.6 mg) を白色粉末として得る。

融点 215-217°C

IR (KBr) : 1632, 1591 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 3.07 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.10 (1H, br. s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.23 (1H, s)

MASS (m/Z) : 397 (MH⁺)

89

90

【0203】実施例120

実施例119と同様にして下記の化合物を得る。

5-〔2,6-ジクロロ-3-n-プロピルスルホニル
アミノベンジルオキシ〕イソキノリン

融点 160-163℃

IR (KBr) : 1632, 1589 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.98 (3H, t,元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C; 51.06, H; 4.60, N; 6.27 (%)

実測値: C; 50.98, H; 4.47, N; 5.96 (%)

【0204】実施例121

実施例45と同様にして下記の化合物を得る。

5-〔2-クロロ-6-フルオロ-3-(メチルスルフィ
ニルアセトアミド)ベンジルオキシ〕イソキノリン

融点 156-158℃

IR (KBr) : 1685, 1589 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.71 (3H, s), 3.90 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 5.42 (2H, s), 7.40 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.65-7.82 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 9.28 (1H, s), 10.04 (1H, s)MASS (m/Z) : 407 (MH⁺)

【0205】実施例122

実施例45と同様にして下記の化合物を得る。

5-〔2-クロロ-6-フルオロ-3-(メチルスルフィ
ニルアセトアミド)ベンジルオキシ〕-3-メチルイ
ソキノリン

融点 189-192℃

IR (KBr) : 1682, 1655, 1589, 1537 cm^{-1} 元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 2/5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として、

計算値: C; 50.95, H; 3.70, N; 6.12 (%)

実測値: C; 51.13, H; 3.59, N; 6.22 (%)

【0207】実施例124

実施例45と同様にして下記の化合物を得る。

5-〔2,6-ジクロロ-3-(メチルスルフィニルア
セトアミド)ベンジルオキシ〕-3-メチルイソキノ
リン

融点 189-190℃

IR (KBr) : 1668, 1631, 1591 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.56 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 5.47 (2H, s), 7.47-7.71 (5H, m), 7.95 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.19 (1H, s), 10.07 (1H, s)

J=7.5Hz), 1.70-1.82 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.50-7.80 (6H, m), 8.43 (1H, br. d), 9.29 (1H, s), 9.72 (1H, s)

MASS (m/Z) : 425 (MH⁺)NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.57 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 5.39 (2H, br. s), 7.36-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.62-7.90 (2H, m), 7.86 (1H, dd, $J=5.9$ および 9.1Hz), 9.18 (1H, s), 10.04 (1H, s)MASS (m/Z) : 421 (MH⁺)

20 【0206】実施例123

実施例45と同様にして下記の化合物を得る。

5-〔2,6-ジクロロ-3-(メチルスルフィニルア
セトアミド)ベンジルオキシ〕イソキノリン融点 179-181℃ (塩化メチレン/イソプロピル
エーテルより) IR (KBr) : 1687 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.72 (3H, s), 4.01 (2H, ABq, $J=13.4\text{Hz}$, 内部線の分離19.9Hz), 5.50 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.61-7.81 (4H, m), 7.95 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 9.30 (1H, s), 10.10 (1H, s)MASS (m/Z) : 423 (MH⁺)

30

MASS (m/Z) : 437 (MH⁺)

【0208】実施例125

実施例45と同様にして下記の化合物を得る。

5-〔2,6-ジメチル-3-(メチルスルフィニルア
セトアミド)ベンジルオキシ〕イソキノリン

融点 166-169℃

IR (KBr) : 1675, 1643, 1585 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.24 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$) (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.5

91

1 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.63-7.72 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.28 (1H, s), 9.75 (1H, s)

MASS (m/Z): 383 (MH⁺)

【0209】実施例126

実施例45と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジメチル-3-(メチルスルフィニルアセトアミド)ベンジルオキシ]-3-メチルイソキノリン

融点 218-219℃

IR (KBr): 1645, 1589, 1533 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.81 (1H, d, J=12.9 Hz), 3.95 (1H, d, J=12.9 Hz), 5.27 (2H, s), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.52-7.68 (3H, m), 9.18 (1H, s), 9.77 (1H, br. s)

MASS (m/Z): 397 (MH⁺)

【0210】実施例127

実施例45と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジクロロ-3-(2-ヒドロキシエチルスルフィニルアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 191-195℃

IR (KBr): 1651, 1583, 1531 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.98-3.08 (2H, m), 3.81 (2H, br. s), 4.04

元素分析 C₁₈H₁₃ClN₂O₄S · 1.3H₂Oとして、

計算値: C; 52.44, H; 3.81, N; 6.79 (%)

実測値: C; 52.69, H; 3.59, N; 6.27 (%)

【0212】実施例129

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2-クロロ-6-フルオロ-3-(メチルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 188-189℃

IR (KBr): 1700, 1587, 1554 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.17 (3H, s), 4.45 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.42 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.62-7.86 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s), 10.16 (1H, s)

MASS (m/Z): 423 (MH⁺)

92

(2H, ABq, J=13.4 Hz, 内部線の分離2.6 Hz), 5.07 (1H, br. s), 5.50 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.61-7.81 (4H, m), 7.95 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1H, s), 10.09 (1H, s)

MASS (m/Z): 453 (MH⁺)

【0211】実施例128

5-(3-オキソ-7-クロロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-8-イル)メトキシイソキノリン (66.8 mg) の酢酸 (12 ml) / 水 (3 ml) 混液の溶液を0-5℃に冷却し、過マンガン酸カリウム (59.2 mg) の水 (5 ml) 溶液を15分間で滴下する。混合物を同温で45分間攪拌したのち、30%過酸化水素を添加して二酸化マンガンを脱色させ、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、5-(1,1-ジオキソ-3-オキソ-7-クロロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-8-イル)メトキシイソキノリン (65 mg) を灰白色固形物として得る。

融点 250℃ (dec.)

IR (KBr): 1687 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 4.82 (2H, s), 5.73 (2H, s), 7.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 7.86-7.94 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.27 (1H, s), 11.39 (1H, s)

MASS (m/Z): 389 (MH⁺)

【0213】実施例130

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2-クロロ-6-フルオロ-3-(メチルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]-3-メチルイソキノリン

融点 202-204℃

IR (KBr): 1689, 1591, 1542 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.57 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.39 (2H, br. s), 7.38-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=5.7および9.1 Hz), 9.19 (1H,

93

s), 10.16 (1H, s)

MASS (m/Z): 436 (MH⁺)

【0214】実施例131

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジクロロ-3-(メチルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 241-242°C (クロロホルム/メタノール/イソプロピルエーテルより)

元素分析 C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₄S · 1/2H₂Oとして、

計算値: C; 50.90, H; 3.82, N; 6.25 (%)

実測値: C; 50.67, H; 3.46, N; 6.16 (%)

【0215】実施例132

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジクロロ-3-(メチルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]-3-メチルイソキノリン

融点 126-128°C

IR (KBr): 1684, 1632, 1593 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 2.57 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.47-7.67 (5H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 9.19 (1H, s), 10.18 (1H, s)MASS (m/Z): 453 (MH⁺)

【0216】実施例133

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジメチル-3-(メチルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 181-183°C

IR (KBr): 1680, 1641, 1585 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=8.1Hz), 7.29 (1H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1H, d, J=7.0Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=5.6Hz), 8.43 (1H, d, J=5.8Hz), 9.28 (1H, s), 9.90 (1H, s)MASS (m/Z): 399 (MH⁺)元素分析 C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₄S · 1/2H₂Oとして、

計算値: C; 56.48, H; 3.75, N; 5.49 (%)

実測値: C; 56.24, H; 3.35, N; 5.37 (%)

【0219】実施例136

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジクロロ-3-(2-ヒドロキシエチルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 112-115°C

94

IR (KBr): 1703 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 3.18 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=6.3Hz), 7.62-7.81 (4H, m), 7.90 (1H, d, J=8.9Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8Hz), 9.29 (1H, s), 10.19 (1H, s)MASS (m/Z): 439 (MH⁺)

【0217】実施例134

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジメチル-3-(メチルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]-3-メチルイソキノリン

融点 212-214°C

IR (KBr): 1684, 1659, 1591, 1539 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30 (1H, d, J=8.0Hz), 7.44 (1H, d, J=7.0Hz), 7.52-7.68 (3H, m), 9.18 (1H, s), 9.90 (1H, s)MASS (m/Z): 413 (MH⁺)

【0218】実施例135

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-[2,6-ジクロロ-3-(フェニルスルホニルアセトアミド)ベンジルオキシ]イソキノリン

融点 212-214°C (塩化メチレン/メタノール/イソプロピルエーテルより)

IR (KBr): 1664, 1585, 1525, 1493 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 4.71 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.50-7.80 (9H, m), 7.92-7.95 (2H, m), 8.45 (1H, d, J=5.8Hz), 9.29 (1H, s), 10.02 (1H, s)MASS (m/Z): 501 (MH⁺)IR (KBr): 1726, 1691, 1589, 1531, 1497, 1458 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 3.49 (2H, t, J=5.8Hz), 3.86 (2H, q, J=5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.22 (1H, t, J=5.2Hz), 5.51 (2H, s), 7.53 (1

95

H, d, J=7.3 Hz), 7.62-7.81 (4 H, m), 7.91 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1 H, s), 10.14 (1H, s)
 MASS (m/Z): 469 (MH⁺)

【0220】実施例137

実施例128と同様にして下記の化合物を得る。

5-(3-アセトアミド-6-クロロ-2-メチルスルホニルベンジルオキシ)イソキノリン

融点 209-211℃ (クロロホルム/イソプロピル

元素分析 C₁₉H₁₇ClN₂O₄S · 1/2 H₂Oとして、

計算値: C; 55.14, H; 4.38, N; 6.77 (%)

実測値: C; 55.04, H; 4.13, N; 6.51 (%)

【0221】実施例138

5-(3-アセトアミド-2,6-ジクロロベンジルアミノ)イソキノリン (166mg) およびアクリル酸メチル (4.4ml) の混合物にN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) を添加し、次にジアザビスクロウンデセン (0.072ml) を添加して、90℃で1時間攪拌する。混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50ml) にか

け、5-[2,6-ジクロロ-3-[N-(2-メトキシカルボニルエチル)アセトアミド]ベンジルアミノ]イソキノリン (200mg) を油状物として得る。
 NMR (DMSO-d₆, δ): 1.73 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.41-3.46 (1H, m), 3.55 (3H, s), 4.01-4.15 (1H, m), 4.60 (2H, b r. d, J=4.3 Hz), 6.44 (1H, b r. t, J=4.3 Hz), 6.88 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.14 (1H, s)

【0222】実施例139

5-[2,6-ジクロロ-3-[N-(2-メトキシカ

元素分析 C₂₁H₁₉Cl₂N₃O₃ · 1.2 H₂Oとして、

計算値: C; 55.57, H; 4.48, N; 9.25 (%)

実測値: C; 55.36, H; 4.40, N; 8.90 (%)

【0223】実施例140

5-[2,6-ジクロロ-3-[N-(3-オキソ-1-ブタノイル)アミノ]ベンジルオキシ]イソキノリン (109mg) のエタノール (3ml) 中の懸濁液にO-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩 (112.8mg) を添加し、5分後にピリジン (0.5ml) を添加する。室温で30分間攪拌したのち、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ

96

エーテル/n-ヘキサンより)

IR (KBr): 3334, 1687 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.14 (3H, s), 3.41 (3H, s), 5.75 (2H, s), 7.46 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.62-7.82 (3H, m), 7.96 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.29 (1 H, s), 10.01 (1H, s)

MASS (m/Z): 405 (MH⁺)

元素分析 C₁₉H₁₇ClN₂O₄S · 1/2 H₂Oとして、

計算値: C; 55.14, H; 4.38, N; 6.77 (%)

実測値: C; 55.04, H; 4.13, N; 6.51 (%)

ルボニルエチル)アセトアミド]ベンジルアミノ]イソキノリン (100mg) のジオキサン (1ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.48ml) を加え、60℃で5時間攪拌する。反応混合物に1N塩酸 (0.48ml) を加え、減圧濃縮し、残渣を塩化メチレンで抽出する。抽出液を合わせ、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をメタノール/塩化メチレン (1:4) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20ml) で精製し、次に塩化メチレン/n-ヘキサン/イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、5-[2,6-ジクロロ-3-[N-(2-カルボキシエチル)アセトアミド]ベンジルアミノ]イソキノリン (100mg) を粉末として得る。

融点 130-180℃

IR (KBr): 1720, 1656, 1583 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.72 (3H, s), 2.40 (2H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.59 (2H, b r. s), 6.47 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.67 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.14 (1H, s)

MASS (m/Z): 432 (MH⁺)

ムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20g) にか、5-[2,6-ジクロロ-3-[N-(3-メトキシイミノ-1-ブタノイル)アミノ]ベンジルオキシ]イソキノリン (80.1mg) を灰白色粉末として得る。

融点 169-173℃

IR (KBr): 3319, 1697, 1668 cm⁻¹

97

98

-1

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.86 および 1.91 (合計 3H, それぞれ s), 3.32 および 3.51 (合計 2H, それぞれ s), 3.76 および 3.78 (合計 3H, それぞれ s), 5.50 (2H, s),

元素分析 $C_{21}H_{19}Cl_2N_3O_3$ として、

計算値: C; 58.34, H; 4.43, N; 9.72 (%)

実測値: C; 58.39, H; 4.25, N; 9.59 (%)

【0224】実施例141

実施例140と同様にして下記の化合物を得る。

5- [2, 6-ジクロロ-3- [N- (3-ヒドロキシイミノ-1-ブタノイル) アミノ] ベンジルオキシ] イソキノリン

融点 189-191°C (dec.)

IR (KBr): 1689, 1589, 1520 cm^{-1}

-1

元素分析 $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$ として、

計算値: C; 56.22, H; 4.25, N; 9.83 (%)

実測値: C; 56.16, H; 3.88, N; 9.50 (%)

【0225】実施例142

5- [2, 6-ジクロロ-3- [N- (3-オキソ-1-ブタノイル) アミノ] ベンジルオキシ] イソキノリン (105mg) のエタノール (5ml) 中の懸濁液にホウ水素化ナトリウム (10mg) を添加し、混合物を室温で一晩 (14時間) 攪拌する。飽和食塩水を添加して反応を止め、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (15g) にかけて、5- [2, 6-ジクロロ-3- [N- (3-ヒドロキシ-1-ブタノイル) アミノ] ベンジルオキシ] イソ

元素分析 $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_3$ として、

計算値: C; 59.27, H; 4.48, N; 6.91 (%)

実測値: C; 59.32, H; 4.32, N; 6.68 (%)

【0226】実施例143

5- (2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン (1.265g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液を0°Cに冷却し、チオグリコール酸エチル (417 μ l) 続いてトリエチルアミン (403.25mg) を滴下する。混合物を3時間攪拌したのち、酢酸エチルで希釈し、水 (4回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (100g) にかけて、5- (6-クロロ-2-エトキシカルボニルメチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン (943.4mg) および5- (2-クロロ-6-エトキシカルボニルメチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン (127.3mg) をそれぞれ白色固形物として得る。5- (6-クロロ

7.50-7.88 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8Hz$), 9.29 (1H, s), 9.82 および 9.93 (合計 1H, それぞれ s)

MASS (m/Z): 432 (MH⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.84 および 1.90 (合計 3H, それぞれ s), 3.34 および 3.50 (合計 2H, それぞれ s), 5.50 (2H, s),

7.51-7.96 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.8Hz$), 9.29 (1H, s), 9.80 および 9.91 (合計 1H, それぞれ s), 10.63 および 10.79 (合計 1H, それぞれ s)

MASS (m/Z): 418 (MH⁺)

20 キノリン (85.1mg) を白色粉末として得る。

融点 151-153°C

IR (KBr): 1697 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.16 (3H, d, $J=6.2Hz$), 2.42-2.52 (2H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=4.6Hz$), 5.49 (2H, s), 7.50-7.78 (5H, m), 8.02 (1H, d, $J=8.9Hz$), 8.45 (1H, d, $J=5.8Hz$), 9.29 (1H, s), 9.81 (1H, s)

30 MASS (m/Z): 405 (MH⁺)

-2-エトキシカルボニルメチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン

IR (KBr): 1738, 1541 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.97 (3H, t, $J=7.1Hz$), 3.76 (2H, s), 3.88 (2H, q, $J=7.1Hz$), 5.68 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J=7.3Hz$), 7.64-7.81 (3H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.7Hz$), 8.10 (1H, d, $J=8.7Hz$), 8.46 (1H, d, $J=5.9Hz$), 9.30 (1H, s)

MASS (m/Z): 433 (MH⁺)

5- (2-クロロ-6-エトキシカルボニルメチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ) イソキノリン

IR (KBr): 1724, 1525 cm^{-1}

50 NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.12 (3H, t,

J = 7.1 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.18 (2H, s), 5.56 (2H, s), 7.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.63-7.81 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.30 (1H, s)

MASS (m/Z): 433 (MH⁺)

【0227】実施例144

5-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (2.0g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液に9.5%ナトリウムチオメトキシド (465mg) を0℃で添加し、同温で1.5時間攪拌したのち、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水 (1回)、水 (5回)、飽和食塩水 (1回) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20g) につけ、5-(6-クロロ-2-メチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (1.25g)、5-(2,6-ビスメチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (248.4mg)、そして最後に5-(2-クロロ-6-メチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (137.1mg) をそれぞれ灰白色固形物として得る。

5-(6-クロロ-2-メチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.41 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.51-7.75 (4H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.30 (1H, s)

MASS (m/Z): 361 (MH⁺)

5-(2-クロロ-6-メチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.60 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.51-7.81 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.29 (1H, s)

MASS (m/Z): 361 (MH⁺)

5-(2,6-ビスメチルチオ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.69 (2H, s), 7.54-7.81 (5H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.29 (1H, s)

MASS (m/Z): 373 (MH⁺)

【0228】実施例145

5-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (232mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.3ml) 溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (4.9M, 0.136ml) を0℃で添加し、同温で1時間攪拌する。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水 (2回) と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (7:3) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50ml) につけ、5-(6-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (88.5mg) を固形物として得る。次にn-ヘキサン/酢酸エチル (6:4) を溶出液として、5-(2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (52.8mg) および5-(2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (43.7mg) を得る。

5-(6-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (88.5mg) を固形物として得る。次にn-ヘキサン/酢酸エチル (6:4) を溶出液として、5-(2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (52.8mg) および5-(2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン (43.7mg) を得る。

5-(6-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.92 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68-7.77 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.30 (1H, s)

MASS (m/Z): 345 (MH⁺)

5-(2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン

MASS (m/Z): 341 (MH⁺)

5-(2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.98 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61-7.80 (3H, m), 8.23 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.28 (1H, s)

MASS (m/Z): 345 (MH⁺)

【0229】実施例146

5-(2-アミノ-6-クロロベンジルオキシ)イソキノリン (200mg) のクロロホルム (2ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (95mg) を添加し、還流下に3.5時間攪拌する。得られた懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をイソプロピルエーテル/酢酸エチル (8:2) を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50ml) で精製し、5-(2-アミノ-3,6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン (146mg) を固形物として得る。次にイソプロピルエーテル/酢酸エチル (7:3) を溶出液として、5-(6-アミノ-2,3-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン (101mg) を固形物として得る。

101

5-(2-アミノ-3, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン

NMR (DMSO-d₆, δ) : 5.41 (2H, s), 5.83 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.60-7.73 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.27 (1H, s)

MASS (m/Z) : 319 (MH⁺)

5-(6-アミノ-2, 3-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン

IR (KBr) : 1616, 1591 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 5.35 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz)

元素分析 C₁₇H₁₅N₃O · 2HCl · H₂Oとして、

計算値: C; 55.45, H; 5.20, N; 11.41 (%)

実測値: C; 55.42, H; 5.11, N; 11.19 (%)

【0231】実施例148

実施例147と同様にして下記の化合物を得る。

5-[3-(3-アミノプロピオニルアミノ)-2, 6-ジクロロベンジルオキシ]イソキノリン

融点 235-240℃ (dec.)

IR (KBr) : 1678 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.87 (2H, t,

元素分析 C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₂ · 2HCl · H₂Oとして、

計算値: C; 47.42, H; 4.40, N; 8.73 (%)

実測値: C; 47.68, H; 4.37, N; 8.54 (%)

【0232】実施例149

実施例147と同様にして下記の化合物を得る。

5-(2, 6-ジクロロ-3-グリシルアミノベンジルオキシ)イソキノリン · 2塩酸塩

融点 200-205℃ (dec.)

IR (KBr) : 1703 cm⁻¹

元素分析 C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₂ · 2HCl · H₂Oとして、

計算値: C; 46.30, H; 4.10, N; 8.99 (%)

実測値: C; 46.55, H; 4.30, N; 8.77 (%)

【0233】実施例150

5-[2, 6-ジクロロ-3-[N-(2-メトキシカルボニルエチル)アセトアミド]ベンジルアミノ]イソキノリン (100mg) の酢酸エチル (1ml) 溶液に 4N塩酸/酢酸エチル (0.11ml) を室温で滴下する。懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮して、5-[2, 6-ジクロロ-3-[N-(2-メトキシカルボニルエチル)アセトアミド]ベンジルアミノ]イソキノリン · 2塩酸塩 (83.2mg) を白色固形物として得る。

102

z), 9.27 (1H, s)

MASS (m/Z) : 319 (MH⁺)

【0230】実施例147

5-(3-t-ブトキシカルボニルアミノメチルベンゾイルアミノ)イソキノリン (314mg) の酢酸エチル (15ml) 溶液に 4N塩酸/酢酸エチル (6ml) を添加し、混合物を室温で14時間攪拌したのち、濾過し、濾液を減圧濃縮して、5-(3-アミノメチルベンゾイルアミノ)イソキノリン (277mg) を黄色粉末として得る。

融点 320-327℃ (dec.)

IR (KBr) : 1691 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.14-4.16 (2H, m), 7.65 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.75-7.77 (1H, m), 8.04 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.18-8.48 (4H, m), 8.65 (1H, d, J=6.5 Hz), 9.81 (1H, s), 10.93 (1H, s)

MASS (m/Z) : 278 (MH⁺)

J=6.7 Hz), 3.26 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.51 (2H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 8.20 (2H, s), 9.31 (1H, s)

MASS (m/Z) : 390 (MH⁺)

NMR (D₂O, δ) : 4.19 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.71-7.80 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m), 8.34-8.43 (2H, m), 9.55 (1H, s)

MASS (m/Z) : 376 (MH⁺)

融点 165-210℃

IR (KBr) : 1735, 1668, 1585 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.73 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.46 (1H, m), 3.56 (3H, s), 4.12 (1H, m), 4.66 (2H, s), 7.30 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.68-7.90 (3H, m), 8.60 (1H,

103

d, J=6.7 Hz), 8.78 (1H, d, J=6.7 Hz), 9.75 (1H, s)

元素分析 $C_{22}H_{23}Cl_4N_3O_3 \cdot 0.6AcOEt$ として、

計算値: C; 51.23, H; 4.90, N; 7.34 (%)

実測値: C; 51.56, H; 5.19, N; 7.73 (%)

【0234】実施例151

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(400mg)の塩化メチレン(40ml)溶液に4N塩酸/酢酸エチル(3ml)を添加し、室温で15分間攪拌する。固形物沈澱を濾過分離し、乾燥して、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン・塩酸塩(370mg)を白色粉末として得る。

融点 208-213℃

IR (KBr): 1682 cm^{-1} 元素分析 $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_2 \cdot 2H_2O$ として、

計算値: C; 49.85, H; 4.41, N; 6.46 (%)

実測値: C; 49.93, H; 4.20, N; 6.36 (%)

【0235】実施例152

5-(3-アセトアミド-2-クロロ-6-エトキシカルボニルメチルチオベンジルオキシ)イソキノリン(50mg)のメタノール(2ml)中の懸濁液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(135 μ l)を加え、混合物を室温で4時間攪拌する。反応混合物に1N塩酸(0.5ml)を加え、減圧濃縮する。残渣に水(3ml)を加え、混合物を15分間攪拌したのち、白色固形物を濾過分離し、水洗し、乾燥して、5-(3-アセトアミド

元素分析 $C_{20}H_{17}Cl_2N_2O_4S \cdot 2/10H_2O$ として、

計算値: C; 57.13, H; 4.17, N; 6.66 (%)

実測値: C; 57.03, H; 4.35, N; 6.37 (%)

【0236】実施例153

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)イソキノリン(400mg)とp-トルエンスルホニルクロリド(253.3mg)の塩化メチレン(30ml)溶液にシアン化カリウム(216mg)の水(10ml)溶液を加え、混合物を室温で18時間激しく攪拌する。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで2回抽出する。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた固形物をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、ジアザビスクロウンデセン(202.3mg)を添加して、1時間攪拌する。塩化アンモニウム飽和水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で各1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮す

元素分析 $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2$ として、

計算値: C; 59.08, H; 3.39, N; 10.88 (%)

実測値: C; 58.68, H; 3.29, N; 10.44 (%)

【0237】実施例154

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-シアノイソキノリン(138mg)のジメチルスルホキシド(1.5ml)溶液に炭酸カリウム

104

NMR (D_2O , δ): 2.13 (3H, s), 4.28 (1H, br. s), 5.59 (2H, s), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.93-8.05 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.57 (1H, d, J=6.5 Hz), 9.82 (1H, s), 9.89 (1H, s)

MASS (m/Z): 361 (MH^+)

-6-カルボキシメチルチオ-2-クロロベンジルオキシ)イソキノリン・塩酸塩(26mg)を得る。

融点 246-250℃ (dec.)

IR (KBr): 1660 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 2.12 (3H, s), 3.83 (2H, s), 5.55 (2H, s), 7.51-7.80 (6H, m), 8.44 (1H, d, J=5.7 z), 9.29 (1H, s), 9.64 (1H, s)

MASS (m/Z): 417 (MH^+)

る。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(40g)にかけ、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-シアノイソキノリン(210mg)を白色固形物として得る。

融点 205-206℃

IR (KBr): 1664 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 2.13 (3H, s), 5.55 (2H, s), 7.60 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.84-7.97 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=5.7 z), 8.64 (1H, d, J=5.7 z), 9.73 (1H, s)

MASS (m/Z): 386 (MH^+)

(9.9mg)および30%過酸化水素(52.7mg)を加え、混合物を60℃に1時間加熱する。反応混合物を冷却し、酢酸エチル/テトラヒドロフラン(9:1)で希釈し、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグ

105

ネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた白色固形物にアセトンを加え、固形物を濾過分離し、乾燥して、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-カルバモイルイソキノリン(135mg)を得る。

融点 258-260℃ (dec.)

IR (KBr) : 3431, 3278, 3201, 1664 cm⁻¹

元素分析 C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₂ · 2H₂Oとして、

計算値: C; 51.83, H; 4.35, N; 9.54 (%)

実測値: C; 51.99, H; 4.00, N; 9.06 (%)

【0238】実施例155

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-ヒドロキシイソキノリン(104mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に0℃で60%水素化ナトリウム(12.1mg)を加え、15分後にプロモ酢酸t-ブチル(59.1mg)を加える。0℃で1時間続いて室温で30分間攪拌したのち、飽和食塩水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出する。有機層を水(4回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィ(10g)にかけ、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)イソキノリン(82mg)を白色固形物として得る。

IR (KBr) : 3292, 1740, 1664 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.42 (9H, s), 2.12 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.46-7.59 (3H, m), 7.82-7.86 (2H, m), 9.10 (1H, s)

MASS (m/Z) : 491 (MH⁺)

106

NMR (D₂O, δ) : 2.13 (3H, s), 5.50 (2H, s), 7.53-7.61 (2H, m), 7.69 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.76 (1H, br. s), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.21 (1H, br. s), 8.45-8.51 (2H, m), 9.73 (1H, s)

MASS (m/Z) : 404 (MH⁺)

【0239】実施例156

5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)イソキノリン(75mg)の塩化メチレン(3ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を添加し、室温で6時間攪拌したのち、減圧濃縮乾固する。残渣を水中に懸濁し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でpH9に調整して溶解する。1N塩酸でpH3に下げ、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水(2回)、飽和食塩水(1回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をクロロホルム/メタノール/イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、5-(3-アセトアミド-2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-1-(カルボキシメトキシ)イソキノリン(63mg)を白色固形物として得る。

融点 258-261℃

IR (KBr) : 1728, 1653 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 2.12 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.45-7.59 (3H, m), 7.82-7.86 (2H, m), 9.69 (1H, s)

MASS (m/Z) : 435 (MH⁺)

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

C07D 217/26

417/12

識別記号

217

F I

C07D 217/26

417/12

217

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012841173 **Image available**

WPI Acc No: 2000-013005/200001

XRAM Acc No: C00-002389

New aminoisoquinoline derivatives for treating thrombosis and embolism,
transient ischemic attack, subarachnoid hemorrhage, myocardial infarct,
angina, ischemic heart conditions, etc.

Patent Assignee: AJINOMOTO CO INC (AJIN); AJINOMOTO KK (AJIN)

Inventor: KAYAHARA T; MAKINO S; NAKAGAWA T; SAGI K; TAKAYANAGI M; TAKEHANA
S

Number of Countries: 087 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9947503	A1	19990923	WO 99JP1309	A	19990317	200001 B
AU 9928522	A	19991011	AU 9928522	A	19990317	200008
EP 1065200	A1	20010103	EP 9909191	A	19990317	200102
			WO 99JP1309	A	19990317	
CN 1302292	A	20010704	CN 99806446	A	19990317	200158
KR 2001042042	A	20010525	KR 2000710380	A	20000919	200168
AU 753675	B	20021024	AU 9928522	A	19990317	200277
JP 2000536700	X	20021022	WO 99JP1309	A	19990317	200301
			JP 2000536700	A	19990317	

Priority Applications (No Type Date): JP 98197133 A 19980713; JP 9870771 A
19980319

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 9947503 A1 J 80 C07D-217/24

Designated States (National): AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN
CU CZ DE DK EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ
LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK
SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR
IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ UG ZW

AU 9928522 A Based on patent WO 9947503

EP 1065200 A1 E C07D-217/24 Based on patent WO 9947503

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL
PT SE

CN 1302292 A C07D-217/24

KR 2001042042 A C07D-217/24

AU 753675 B C07D-217/24 Previous Publ. patent AU 9928522

Based on patent WO 9947503

JP 2000536700 X C07D-217/24 Based on patent WO 9947503

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 065 200 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
03.01.2001 Bulletin 2001/01

(51) Int. Cl.⁷: **C07D 217/24**, C07D 401/12,
C07D 401/14, A61K 31/47

(21) Application number: 99909191.1

(86) International application number:
PCT/JP99/01309

(22) Date of filing: 17.03.1999

(87) International publication number:
WO 99/47503 (23.09.1999 Gazette 1999/38)

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL PT
SE

(30) Priority: 19.03.1998 JP 7077198
13.07.1998 JP 19713398

(71) Applicant: Ajinomoto Co., Inc.
Tokyo 104-0031 (JP)

(72) Inventors:
• NAKAGAWA, Tadakiyo,
Ajinomoto Co., Inc.
Kawasaki-shi, Kanagawa 210-0801 (JP)
• MAKINO, Shingo,
Ajinomoto Co., Inc.
Kawasaki-shi, Kanagawa 210-0801 (JP)

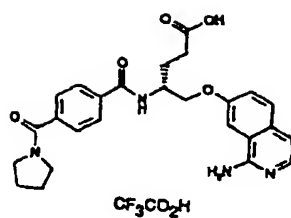
- SAGI, Kazuyuki,
Ajinomoto Co., Inc.
Kawasaki-shi, Kanagawa 210-0801 (JP)
- TAKAYANAGI, Masaru,
Ajinomoto Co., Inc.
Kawasaki-shi, Kanagawa 210-0801 (JP)
- KAYAHARA, Takashi,
Ajinomoto Co., Inc.
Kawasaki-shi, Kanagawa 210-0801 (JP)
- TAKEHANA, Shunji,
Ajinomoto Co., Inc.
Kawasaki-shi, Kanagawa 210-0801 (JP)

(74) Representative:
Nicholls, Kathryn Margaret et al
MEWBURN ELLIS
York House
23 Kingsway
London WC2B 6HP (GB)

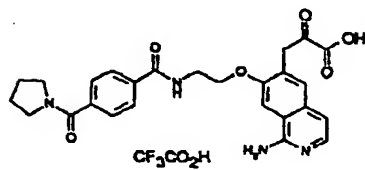
(54) **AMINOISOQUINOLINE DERIVATIVES**

(57) Aminoisoquinoline derivatives represented by formulae (I and II), analogs thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same. Because of having excellent inhibitory effects on activated blood coagulation factor X, these compounds are useful as active ingredients in anticoagulants or preventives/remedies for thrombosis or embolism.

EP 1 065 200 A1



(I)



(II)

Description

Background of the Invention

5 [0001] The present invention relates to new aminoisoquinoline derivatives which can be orally administrated to exhibit a strong anticoagulant effect by inhibiting activated blood-coagulation factor X; anticoagulants containing them as active ingredients; and agents for preventing or treating diseases caused by thrombi or emboli. These diseases include, for example, cerebrovascular disorders such as cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral embolism, transient ischemic attack (TIA) and subarachnoid hemorrhage (vasospasm); ischemic heart diseases such as acute and chronic myocardial infarction, unstable angina and coronary thrombolysis; pulmonary vascular disorders such as pulmonary infarction and pulmonary embolism; peripheral obliteration; deep vein thrombosis; generalized intravascular coagulation syndrome; thrombus formation after an artificial blood vessel-forming operation or artificial valve substitution; re-occlusion and re-stenosis after a coronary bypass-forming operation; re-occlusion and re-stenosis after reconstructive operation for the blood circulation such as percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or percutaneous transluminal coronary recanalization (PTCR); and thrombus formation in the course of the extracorporeal circulation.

[0002] As the habit of life is being westernized and people of advanced ages are increasing in Japan, thrombotic and embolic patients such as those suffering from myocardial infarction, cerebral thrombosis and peripheral thrombosis are increasing in number year by year, and the treatment of patients with these diseases is becoming more and more important in the society. Anticoagulation treatment is included in the internal treatments for the remedy and prevention of thrombosis, like radiotherapy and antithrombotic therapy.

[0003] Antithrombins were developed as thrombus-formation inhibitors in the prior art. However, it has been known that since thrombin not only controls the activation of fibrinogen to form fibrin, which is the last step of the coagulation reaction, but also deeply relates to the activation and coagulation of blood platelets, the inhibition of the action of thrombin causes a danger of causing hemorrhage. In addition, when antithrombins are orally administered, the bioavailability thereof is low. At present, no antithrombin which can be orally administered is available on the market.

[0004] Since the activated blood coagulation factor X is positioned at the juncture of an exogenous coagulation cascade reaction and an endogenous coagulation cascade reaction and in the upstream of thrombin, it is possible to inhibit the coagulation system more efficiently and specifically, than the thrombin inhibition, by inhibiting the factor X (THROMBOSIS RESEARCH, Vol. 19, pages 339 to 349; 1980).

Disclosure of the Invention

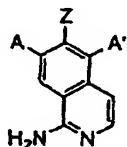
[0005] The object of the present invention is to provide compounds having an excellent effect of inhibiting the effect of activated blood coagulation factor X.

[0006] Another object of the present invention is to provide compounds having an effect of specifically inhibiting the effect of activated blood coagulation factor X, which can be orally administered.

[0007] Still another object of the present invention is to provide a blood-coagulation inhibitor or an agent for preventing or treating thrombosis of embolism, which contains one of the above-described compounds.

40 [0008] After intensive investigations made under these circumstances, the inventors have found that specified new aminoisoquinoline derivatives have an excellent effect of inhibiting activated blood coagulation factor X and are usable for preventing and treating various diseases caused by thrombi and emboli. The present invention has been completed on the basis of this finding.

[0009] Namely, the present invention provides aminoisoquinoline derivatives of following general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof:



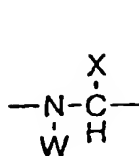
(1)

[0010] In general formula (1), A represents an organic group of following formula (2) and A' represents a hydrogen atom, or A' represents an organic group of following formula (2) and A represents a hydrogen atom:

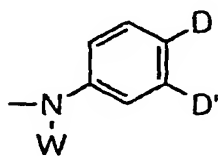


(2)

[0011] In formula (2), L represents an organic group of any of the following formulae (3) to (6):



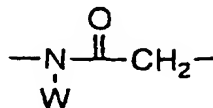
(3)



(4)



(5)



(6)

[0012] In above formulae (3), (4) and (6), W represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms or a carboxyalkylsulfonyl group having 2 to 4 carbon atoms.

[0013] W is, for example, hydrogen atom, methyl group or benzyl group.

[0014] One of D and D' in formula (4) represents a bond to Y in general formula (2) and the other represents a hydrogen atom.

[0015] In formula (3), X represents a hydrogen atom, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 1 to 3 carbon atoms, an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms which may have a substituent or a benzyl group which may have a substituent. The substituent is selected from among carboxyl group, alkoxycarbonyl groups having 2 to 10 carbon atoms, alkylsulfonyloxy groups having 1 to 6 carbon atoms, piperidyloxy group, iminoalkylpiperidyloxy groups having 6 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonylpiperidyloxy groups having 7 to 14 carbon atoms, piperidylalkyl groups having 6 to 8 carbon atoms, iminoalkylpiperidylalkyl groups having 7 to 11 carbon atoms, alkoxycarbonylpiperidylalkyl groups having 8 to 15 carbon atoms, pyrrolidyloxy group, iminoalkylpyrrolidyloxy groups having 5 to 9 carbon atoms, alkoxycarbonylpyrrolidyloxy groups having 7 to 13 carbon atoms, amidino group, mono- or dialkylamidino groups having 2 to 7 carbon atoms, hydroxyl group, halogeno groups, indolyl group and alkyl groups having 1 to 5 carbon atoms.

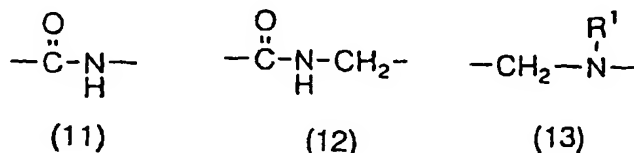
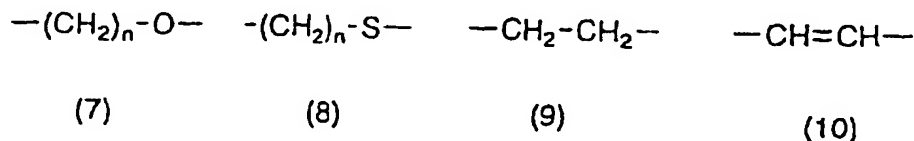
[0016] In formula (3), X and W may be bonded together to form a ring and, in this case, -W-X- represents an ethylene group, trimethylene group or tetramethylene group.

[0017] When L is an organic group of any of formulae (3) to (5), V represents a hydrogen atom, an alkanesulfonyl group having 1 to 6 carbon atoms, which may have a substituent, or a benzoyl, benzenesulfonyl, 2-naphthalenesulfonyl, cinnamoyl, piperidinecarbonyl, phenylacetyl, pyridinecarbonyl, thiophenecarbonyl, phenylthiocarbonyl or benzimidoyl group which may have a substituent. When L is an organic group of formula (6), V represents an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, which may have a substituent.

[0018] When L is an organic group of any of formulae (3) to (6) and V has a substituent, the substituent is selected from among carboxyl group, alkoxycarbonyl groups having 2 to 7 carbon atoms, carbamoyl group, mono- or dialkylcarbamoyl groups having 2 to 7 carbon atoms, amidino group, mono- or dialkylamidino groups having 2 to 7 carbon atoms, trialkylamidino groups having 4 to 7 carbon atoms, acyl groups having 1 to 8 carbon atoms, halogeno groups, amino group, mono- or dialkylamino groups having 1 to 6 carbon atoms, arylamino groups having 4 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonylamino groups having 2 to 7 carbon atoms, aminoalkyl groups having 1 to 3 carbon atoms, mono- or dialkylamino groups having 2 to 7 carbon atoms, N-alkyl-N-alkoxycarbonylaminoalkyl groups having 4 to 10 carbon atoms, piperidyloxy group, acylpiperidyloxy groups having 6 to 9 carbon atoms, iminoalkylpiperidyloxy groups having 6 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonylpiperidyloxy groups having 8 to 14 carbon atoms, pyrrolidyloxy group, iminoalkylpyrrolidyloxy groups having 5 to 9 carbon atoms, alkoxycarbonylpyrrolidyloxy groups having 7 to 13 carbon atoms, hydroxycarbonylalkyl groups having 2 to 7 carbon atoms, alkoxycarbonylalkyl groups having 3 to 8 carbon atoms, hydroxycarbonylalkenyl groups having 3 to 7 carbon atoms, alkoxycarbonylalkenyl groups having 4 to 8 carbon atoms, aryl groups having 4 to 10 carbon atoms, arylalkenyl groups having 6 to 12 carbon atoms, alkoxyl groups having 1 to 10 carbon atoms, nitro group, trifluoromethyl group, alkyl groups having 3 to 8 carbon atoms, arylsulfonyl groups having 4 to 10 carbon atoms, arylalkyl groups having 5 to 12 carbon atoms, piperazinecarbonyl group, iminoalkylpiperazinecarbonyl groups having 7 to 10 carbon atoms, piperazinesulfonyl group, iminoalkylpiperazinesulfonyl groups having 6

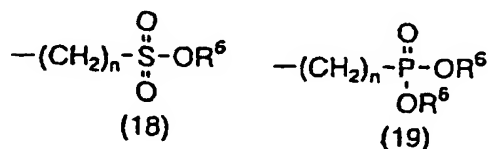
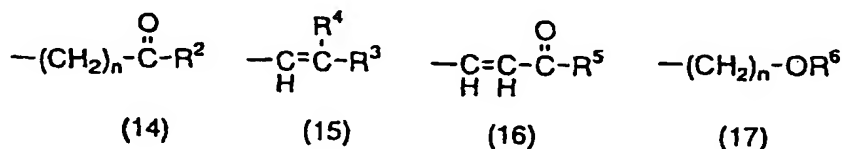
to 9 carbon atoms, piperidylalkyl groups having 6 to 9 carbon atoms, iminoalkylpiperidylalkyl groups having 8 to 12 carbon atoms, piperididenealkyl groups having 6 to 9 carbon atoms, iminoalkylpiperidinealkyl groups having 8 to 12 carbon atoms, guanidino group, phosphono group, dialkoxyphosphoryl groups having 2 to 9 carbon atoms, monoalkoxyhydroxyphosphoryl groups having 1 to 4 carbon atoms and dialkylguadinino groups having 3 to 5 carbon atoms.

[0019] In formula (2), Y represents a group of any of the following formulae (7) to (13):



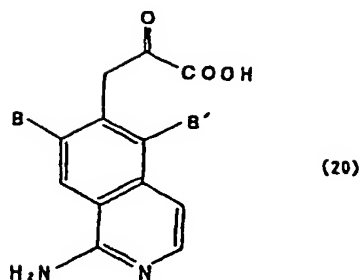
[0020] In formulae (7) and (8), n represents an integer of 1 or 2. In formula (13), R¹ represents a hydrogen atom, a hydroxycarbonylalkyl group having 2 to 7 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkyl group having 3 to 8 carbon atoms or a hydroxycarbonylalkenyl group having 3 to 7 carbon atoms.

[0021] Z represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, a halogeno group, an amino group or a group of any of following formulae (14) to (19):



in formulae (14) and (17) to (19), n represents an integer of 0 to 3. In formula (14), R² represents a hydroxyl group, a carboxyl group, an amino group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxyl group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms. In formula (15), R³ represents a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxyl group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms; R⁴ represents a hydrogen atom, an alkoxycarbonylamino group having 2 to 7 carbon atoms or an alkylcarbonylamino group having 2 to 7 carbon atoms. In formula (16), R⁵ represents a hydroxyl group, an amino group, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxyl group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms. In formulae (17) to (19), R⁶ represents a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms.

[0022] The present invention also relates to aminoisoquinoline derivatives of following general formula (20), which have an effect of inhibiting the effect of activated blood coagulation factor X, and pharmaceutically acceptable salts of them.



wherein one of B and B' represents an oil-soluble organic group and the other represents a hydrogen atom.

[0023] The present invention also provides a medicinal composition containing any of the above-described aminoisoquinoline derivatives and salts thereof as the active ingredient.

[0024] Further, the present invention provides an anticoagulant containing any of the above-described aminoisoquinoline derivatives and salts thereof as the active ingredient, or an agent for preventing or treating thrombi or emboli.

Best Mode for Carrying out the Invention

[0025] The alkyl groups in the present invention may be branched or have a ring. For example, the alkyl groups include cyclohexylmethyl group or the like. The term "aryl" herein involves not only aromatic cyclic hydrocarbon groups but also aromatic heterocyclic groups having 1 to 3 heteroatoms selected from among O, N and S. Examples of the aryl groups include phenyl, pyridyl, imidazolyl and pyrrolyl groups. An example of the arylalkenyl groups is 2-(4-pyridyl)vinyl group. Dialkylamidino groups include N,N-dialkylamidino groups and N,N'-dialkylamidino groups. The two alkyl groups in the dialkylcarbamoyl groups, dialkylamidino groups, trialkylamidino groups, dialkylamino groups, dialkylaminoalkyl groups, dialkylaminosulfonyl groups and dialkylguanidino groups may be bonded together to form a ring. In those groups, one of CH₂'s may be replaced with O, NH or S. For example, dialkylcarbamoyl groups include, for example, 1-pyrrolidinecarbonyl group; dialkylamidino groups include, for example, 2-imidazoline-2-yl group and (pyrrolidine-1-yl)(imino)methyl group; and dialkylguanidino groups include, for example, imidazoline-2-amino group. The acyl groups includes not only alkylcarbonyl groups but also arylcarbonyl groups. For example, the acyl groups having 1 to 8 carbon atoms include benzoyl group. The alkoxy groups include, for example, cyclohexyloxy group and phenoxy group. The alkoxy carbonyl groups include benzyloxycarbonyl group, etc.

[0026] The compounds of the present invention may have an asymmetric carbon atom. These compounds include mixtures of various stereoisomers such as geometrical isomers, tautomers and optical isomers, and these isolated therefrom.

[0027] In the above-described compounds, those of general formula (1) wherein A represents an organic group of formula (2) are particularly preferred in the present invention.

[0028] In general formula (2), V is preferably an alkanesulfonyl group having 1 to 6 carbon atoms, which may have a substituent, or a benzoyl, benzenesulfonyl, 2-naphthalenesulfonyl, cinnamoyl, piperidinecarbonyl, phenylacetyl, pyridinecarbonyl, thiophenecarbonyl, phenylthiocarbonyl or benzimidoyl group which may have a substituent. V is more preferably a benzoyl group which may have a substituent, piperidinecarbonyl group which may have a substituent or pyridinecarbonyl group which may have a substituent. V is still more preferably the benzoyl group having a substituent or piperidinecarbonyl group having a substituent.

[0029] When V in formula (2) has a substituent, the substituent is selected from among 4-piperidyloxy group, 1-acetimidoyl-4-piperidyloxy group, dimethylcarbamoyl group, N,N-dimethylamidino group, 1-pyrrolidinecarbonyl group, 2-(4-pyridyl)ethyl group, 4-imino(pyrrolidine-1-yl) group, benzoyl group or 4-pyridyl group. Guanidino group is also preferred.

[0030] L in general formula (2) is preferably a group of any of formulae (3) to (5), particularly formula (3). When X has a substituent, the substituent is, for example, benzyloxycarbonyl group, carboxyl group, methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, ethanesulfonyloxy group, butanesulfonyloxy group, 4-piperidyloxy group, 1-acetimidoyl-4-piperidyloxy group, 1-benzyloxycarbonyl-4-piperidyloxy group, 4-piperidylmethyl group, (1-acetimidoyl-4-piperidyl)methyl group, 1-acetimidoyl-3-pyrrolidyloxy group, isopropyl group, 3-indolyl group or iodine atom.

[0031] It is preferred that W in the formula represents a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms and X represents a hydrogen atom, a carboxyalkyl group having 2 or 3 carbon atoms or an alkoxy carbonylalkyl group

having 3 to 10 carbon atoms. It is more preferred that W represents a hydrogen atom, and X represents a hydrogen atom, carboxyethyl group or ethoxycarbonylethyl group.

[0032] It is more preferred that Y in general formula (2) represents a group of formula (7) wherein n is an integer of 1.

5 [0033] It is preferred that in general formula (1), Z represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, a halogeno group or a group of formula (14) or (15), n in formula (14) represents an integer of 1 or 2, and R² represents a hydroxyl group, carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms. It is more preferred that Z represents a hydrogen atom or a group of formula (14), and R² represents a hydroxyl group, a carboxyl group or an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms. R² is particularly preferably a carboxyl group.

10 [0034] Preferably, Z represents a group of formula (15) wherein R³ represents a hydroxyl group, a carboxyl group or an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, and R⁴ represents a hydroxyl group. R³ is particularly preferably a carboxyl group.

[0035] Z is preferably a hydrogen atom, iodine atom, methyl group or 2-carboxy-2-oxoethyl group.

15 [0036] The oil-soluble organic group B or B' in general formula (20) imparts an effect of inhibiting the activated blood coagulation factor X to the compound of general formula (20). In the present invention, B is preferably an oil-soluble organic group and B' is preferably a hydrogen atom.

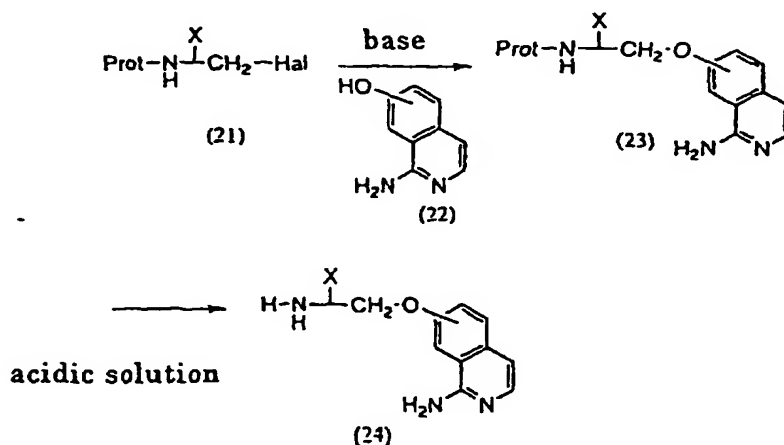
[0037] The oil-soluble organic groups are those having a bonding group capable of bonding to an isoquinoline ring, a terminal aromatic group and/or a heterocyclic group. They are organic groups which are, as a whole, soluble in an oil. 20 The bonding groups herein include aliphatic organic groups, which may contain an oxygen atom or nitrogen atom, such as alkylene groups and hydroxyalkylene groups. The terminal aromatic groups and/or heterocyclic groups include phenyl group, naphthyl group, piperidine group, pyridine group, etc. The oil-soluble organic groups are preferably those represented by above formula (2).

[0038] The fact whether a compound of general formula (20) actually has an inhibiting effect on the activated blood coagulation factor X can be easily known by a method described in Examples given below.

[0039] Typical processes for producing compounds (1) and (20) of the present invention are as follows:

[0040] An aminoisoquinoline derivative (23) can be obtained by reacting an aminoalkyl halide (21), in which nitrogen is protected with benzyloxycarbonyl group, t-butoxycarbonyl group or the like, with a 1-aminoisoquinoline (22) having a hydroxyl group at the 5, 6 or 7 position in the presence of a base such as potassium carbonate in a solvent such as dimethylformamide. The protecting group on the nitrogen of the obtained aminoisoquinoline derivative (23) can be removed in, for example, an acidic solution such as 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane to obtain a corresponding amine (24). 30

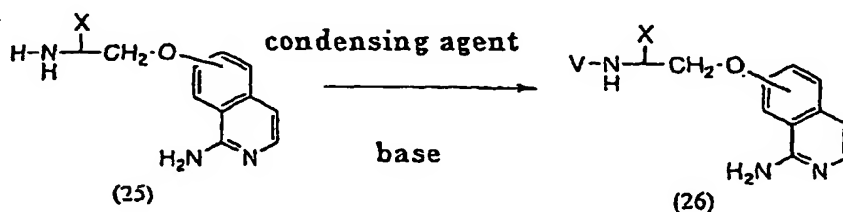
[0041] The aminoalkyl halide (21) can be obtained also by, for example, replacing carboxyl group of the amino acid having non-protected N atom. Hydroxyisoquinolines can be synthesized by, for example, methods shown in Examples 1 and 2. 35



Prot in the above formulae represents a protecting group such as Boc group or Z group, and Hal represents a halogen atom.

[0042] Then, the amine (24) is reacted with a condensing agent in the presence of a base such as triethylamine in

a solvent such as dimethylformamide. The amine is thus condensed with a carboxylic acid, or it is sulfonylated by the reaction with a sulfonyl halide. Thus, an aminoisoquinoline derivative (25) of general formula (1) wherein A or A' represents an organic group (2) in which Y is represented by above formula (7) and L is represented by above formula (3), and Z represents a hydrogen atom can be obtained.



[0043] The compounds of general formulae (1) and (20) produced as described above and salts thereof can be isolated by the purification by a well-known method such as extraction, concentration, concentration under reduced pressure, extraction with a solvent, crystallization, recrystallization, redissolution or various chromatographic techniques.

[0044] The salts of aminoisoquinoline derivatives represented by general formulae (1) and (2) are pharmaceutically acceptable ones such as salts of them with mineral acids, e. g. hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid; and organic acids, e. g. formic acid, acetic acid, tartaric acid, salicylic acid, mandelic acid, citric acid, oxalic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, tannic acid, malic acid, toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid and benzenesulfonic acid.

[0045] The compounds of general formulae (1) and (20) and salts thereof are administered as they are or in the form of various medicinal compositions to patients. The dosage forms of the medicinal compositions are, for example, tablets, powders, pills, granules, capsules, suppositories, solutions, sugar-coated tablets and depots. They can be prepared with ordinary preparation assistants by an ordinary method. For example, the tablets are prepared by mixing the aminoisoquinoline derivative, the active ingredient of the present invention, with any of known adjuvants such as inert diluents, e. g. lactose, calcium carbonate and calcium phosphate, binders, e. g. acacia, corn starch and gelatin, extending agents, e. g. alginic acid, corn starch and pre-gelatinized starch, sweetening agents, e. g. sucrose, lactose and saccharin, corrigents, e. g. peppermint and cherry, and lubricants, e. g. magnesium stearate, talc and carboxymethyl cellulose.

[0046] When the aminoisoquinoline derivatives of general formulae (1) and (20) are used as the anticoagulants, they can be administered either orally or parenterally. The dose which varies depending on the age, body weight and conditions of the patient and the administration method is usually 0.01 to 1,000 mg, preferably 0.1 to 50 mg, a day for adults in the oral administration, and 1 µg to 100 mg, preferably 0.01 to 10 mg, in the parenteral administration.

[0047] The following Examples will further illustrate the present invention, which are only preferred embodiments of the invention and which by no means limit the invention.

Example 1 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]-4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

[0048]

Step 1: Synthesis of 5-methoxyisoquinoline:

5.6 g (38.6 mmol) of 5-hydroxyisoquinoline was dissolved in 70 ml of DMF. 2.63 ml (38.6 mmol) of methyl iodide and 7.99 g (57.9 mmol) of potassium carbonate were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. After the treatment with ethyl acetate as the extracting solvent in an ordinary manner, the crude product was obtained. It was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 2.5 g (15.7 mmol) (41 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.00 (3H, s), 6.99 (1H, dd), 7.50 (2H, d), 7.98 (1H, d), 8.48 (1H, d), 9.10 (1H, s)

Step 2: Synthesis of 1-amino-5-hydroxyisoquinoline monohydrobromide:

900 mg (5.66 mmol) of 5-methoxyisoquinoline was dissolved in 20 ml of xylene. 4.26 ml (28.3 mmol) of N,N,N',N'-tetramethylenediamine and 1.17 g (30.0 mmol) of sodium amide were added to the obtained solution,

and they were stirred at 140°C for 1 hour. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, 10 ml of hydrobromic acid was added to the obtained crude product and they were heated under reflux for 6 hours. The solvent was evaporated to obtain the title compound.

Yield: 240 mg (1.0 mmol)

Step 3: Synthesis of t-butyl (2-chloroethyl)carbamate:

28.7 g (249 mmol) of 2-chloroethylamine hydrochloride was dissolved in 300 ml of dichloromethane. 41 g (192 mmol) of di-t-butyl dicarbonate and 80 ml (576 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred overnight. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the title compound was obtained.

Yield: 41 g (229 mmol) (92 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 3.41 (2H, dt), 3.59 (2H, t), 4.95 (1H, br)

Step 4: Synthesis of t-butyl[2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate mono-trifluoroacetate:

240mg (1.0 mmol) of 1-amino-5-hydroxyisoquinoline monohydrobromide was dissolved in 10 ml of DMF. 197 mg (1.16 mmol) of t-butyl (2-chloroethyl)carbamate, 382 mg (2.76 mmol) of potassium carbonate and 71 mg (0.45 mmol) of potassium iodide were added to the obtained solution. They were stirred at 70°C for 3 days. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was subjected to reversed phase high performance liquid chromatography with silica gel chemically bonded with octadecyl group. After the elution with a mixed solution of water and acetonitrile containing 0.1 % (v/v) of trifluoroacetic acid, the intended fraction was freeze-dried to obtain the title compound.

Yield: 34 mg (0.082 mmol) (9 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 3.66 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 7.26 (1H, d), 7.44 (2H, br), 7.58 (1H, t), 7.90 (1H, d)

Step 5: Synthesis of 4-(1-pyrrolidylcarbonyl)benzoic acid:

29.0 g (0.146 mol) of monomethyl terephthalate chloride was reacted with 14.2 g (200 mmol) of pyrrolidine and 21.0 g (208 mmol) of triethylamine in 350 ml of dichloromethane. After the treatment in an ordinary manner, methyl 4-(1-pyrrolidylcarbonyl)benzoate was obtained. 29.0 g of the ester was hydrolyzed with 12.0 g of sodium hydroxide in a mixed solvent comprising 70 ml of water, 70 ml of methanol and 70 ml of tetrahydrofuran. After the completion of the reaction, the solvent was evaporated. 1 N hydrochloric acid was added to the residue and the obtained mixture was treated with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner to obtain the title compound.

Yield: 23.7 g (108 mmol)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.75-1.90 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 7.62 (2H, d), 7.99 (2H, d), 13.14 (1H, br)

Step 6: Synthesis of [2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]-4-(1-pyrrolidylcarbonyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

34 mg (0.082 mmol) of t-butyl[2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate mono-trifluoroacetate was dissolved in a mixture of 1 ml of a 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 1 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 5 ml of DMF. 25 mg (0.11 mmol) of 4-(1-pyrrolidylcarbonyl)benzoic acid, 21 mg (0.11 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 15 mg (0.11 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.03 ml (0.22 mmol) of triethylamine were added to the solution, and the obtained mixture was stirred at room temperature overnight. After the same procedure as that in step 4 in Example 1, the title compound was obtained.

Yield: 27 mg (0.052 mmol) (64 %).

MS (ESI, m/z) 405 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74-1.95 (4H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.78 (2H, dt), 4.33 (2H, t), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.90 (2H, d), 8.08 (1H, d), 8.88 (1H, t), 9.02 (2H, br)

Example 2 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

[0049]

Step 1: Synthesis of N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide:

5.25 g (50 mmol) of aminoacetaldehyde dimethylacetal was dissolved in 400 ml of tetrahydrofuran. 106 g (1 mol) of sodium carbonate and 11.44 g (60 mmol) of p-toluenesulfonyl chloride were added to the obtained solution. They were stirred for 3 days and then treated with dichloromethane as the extracting solvent in an ordinary manner to obtain the title compound. After the purification by the silica gel column chromatography, the title compound was obtained.

Yield: 13.0 g (50 mmol) (100 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 3.02 (2H, t), 3.30 (6H, s), 4.31 (1H, t), 7.27 (2H, d), 7.72 (2H, d)

Step 2: Synthesis of N-(2,2-dimethoxyethyl)-N-(3-methoxybenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide:

13.0 g (50 mmol) of N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide was dissolved in 40 ml of DMF. 2.01 g (50 mmol) of sodium hydride was added to the obtained solution at room temperature. After stirring for 10 minutes, 9.18 g (46 mmol) of 3-methoxybenzyl bromide was added to the obtained mixture, and they were stirred for 2 hours. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 17.8 g (45 mmol) (99 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 3.20 (2H, d), 3.22 (6H, s), 3.70 (3H, s), 4.37 (1H, t), 4.43 (2H, s), 6.67-6.71 (1H, m), 6.76 (2H, dd), 7.16 (1H, t), 7.28 (2H, d), 7.72 (2H, d)

Step 3: Synthesis of 7-methoxyisoquinoline:

17.8 g (45 mmol) of N-(2,2-dimethoxyethyl)-N-(3-methoxybenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide was dissolved in 250 ml of dioxane and 70 ml of 6 N hydrochloric acid. After heating under reflux for 5 hours, the product was treated with ethyl acetate as the extracting solvent in an ordinary manner to obtain the crude product, which was purified according to the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 6.6 g (41 mmol) (91 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.94 (3H, s), 7.20 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.16 (1H, d)

Step 4 Synthesis of 1-amino-7-hydroxyisoquinoline monohydrobromide:

5.6 g (35.2 mmol) of 7-methoxyisoquinoline was dissolved in 200 ml of xylene. 26.6 ml (176 mmol) of N,N,N',N'-tetramethylenediamine and 7.28 g (186 mmol) of sodium amide were added to the obtained solution, and they were stirred at 140°C for 1 hour. After the treatment with ethyl acetate as the extracting solvent in an ordinary manner, 50 ml of hydrobromic acid was added to the obtained crude product and they were stirred at 140°C overnight. The solvent was evaporated to obtain the title compound.

Yield: 10 g

Step 5: Synthesis of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate:

6.18 g (19.2 mmol) of 1-amino-7-hydroxyisoquinoline monohydrobromide was dissolved in 75 ml of DMF. 5.15 g (28.8 mmol) of t-butyl (2-chloroethyl)carbonate, 13.2 g (96.0 mmol) of potassium carbonate and 7.0 g (19.2 mmol) of tetrabutylammonium iodide were added to the obtained solution, and they were stirred at 70°C for 3 days. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the crude product was obtained, which was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 3.5 g (11.6 mmol) (60 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 3.57 (2H, dt), 4.18 (2H, t), 6.97 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, br), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, d)

Step 6: Synthesis of [2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

800 mg (2.67 mmol) of t-butyl[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in a mixture of 5

EP 1 065 200 A1

ml of a 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 10 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 644 mg (2.91 mmol) of 4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoic acid, 557 mg (2.91 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 393 mg (2.91 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.744 ml (5.34 mmol) of triethylamine were added to the solution, and the obtained mixture was stirred at room temperature overnight. After the same procedure as that in step 4 in Example 1, the title compound was obtained.

Yield: 1.1 g (2.12 mmol) (80 %).

MS (ESI, m/z) 405 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74-1.93 (4H, m), 3.36-3.60 (4H, m), 3.75 (2H, dt), 4.31 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.92 (3H, d), 8.02 (1H, d), 8.90 (3H, br)

Example 3 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(N,N-dimethylcarbamoyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

[0050]

Step 1: Synthesis of 4-dimethylcarbamoylbenzoic acid:

A solution of 5 g (25.2 mmol) of monomethyl terephthalate chloride in 20 ml of dioxane was dissolved in 30 ml of 50 % aqueous dimethylamine solution under cooling with ice. After stirring for 30 minutes, 50 ml of 1 N aqueous sodium hydroxide solution was added to the reaction mixture, and they were stirred at room temperature for 2 days. The reaction liquid was washed with ethyl acetate and acidified with hydrochloric acid. After the extraction with ethyl acetate, the extract was washed with saturated aqueous salt solution and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated, and the residue was washed with hexane and dried to obtain the title compound.

Yield: 2.58 g (13.4 mmol) (53 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 2.85 (3H, br), 2.95 (3H, br), 7.50 (2H, d), 7.97 (2H, d)

Step 2 327 mg (1.08 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 5 ml of DMF. 224 mg (1.13 mmol) of 4-(N,N-dimethylcarbamoyl)benzoic acid, 221 mg (1.13 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 161 mg (1.13 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.472 ml (3.39 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as in step 4 in Example 1.

Yield: 130 mg (0.264 mmol) (24 %)

MS (ESI, m/z) 379 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.88 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.75 (2H, dt), 4.31 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.92 (3H, d), 8.02 (1H, d), 8.84-8.98 (3H, m)

Example 4 Synthesis of ethyl N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(4-piperidyloxy)benzamide bistrifluoroacetate:

[0051]

Step 1: Synthesis of ethyl 4-(1-t-butoxycarbonyl-4-piperidyloxy)benzoate:

1.76 g (9.3 mmol) of 1-t-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine, obtained by t-butoxycarbonylating 4-hydroxypiperidine with di-t-butyl dicarbonate, 1.7 g (10.2 mmol) of ethyl 4-hydroxybenzoate and 2.44 g (9.3 mmol) of triphenylphosphine were dissolved in 40 ml of tetrahydrofuran. 1.62 g (9.3 mmol) of diethyl azodicarboxylate was added to the obtained solution, and they were stirred overnight. The reaction mixture was treated with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner to obtain the crude product, which was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 1.57 g (4.5 mmol) (44 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t), 1.50 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.55 (1H, m), 6.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)

EP 1 065 200 A1

Step 2: Synthesis of 4-(1-t-butoxycarbonyl-4-piperidyloxy)benzoic acid:

847 mg (2.43 mmol) of ethyl (1-t-butoxycarbonyl-4-piperidyloxy)benzoate was dissolved in 50 ml of ethanol. 5 ml of 1 N sodium hydroxide solution was added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature for 3 days. The reaction solution was concentrated and then treated with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner to obtain the title compound.

Yield: 697 mg (2.2 mmol) (92 %)

¹H-NMR(CDCI₃) δ 1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65 -3.75 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.95 (2H, d), 8.05 (2H, d)

Step 3: Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(4-piperidyloxy)benzamide bistrifluoroacetate:

Step 1: Synthesis of ethyl 4-(1-t-butoxycarbonyl-4-piperidyloxy)benzoate:

648 mg (2.15 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in 10ml of DMF. 752 mg (2.36 mmol) of 4-(1-t-butoxycarbonyl-4-piperidyloxy)benzoic acid, 451 mg (2.36 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 319 mg (2.36 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.99 ml (7.08 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with dichloromethane as the extracting solvent in an ordinary manner, and the obtained crude product was dissolved in a mixture of 2 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 1 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 220 mg (0.347 mmol) (16 %)

MS (ESI, m/z) 407 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73-1.90 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 3.71 (2H, dt), 4.28 (2H, t), 7.07 (2H, d), 7.21 (1 H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.86 (2H, d), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.50-8.71 (2H, m), 8.97 (3H, br)

Example 5 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(1-acetimidoyl-4-piperidyloxy)benzamide bistrifluoroacetate:

[0052] 120 mg (0.231 mmol) of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(4-piperidyloxy)benzamide bistrifluoroacetate was dissolved in 10ml of ethanol. 142 mg (1.15 mmol) of ethyl acetimidate hydrochloride and 0.322 ml (2.31 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained after the same procedure as that in step 4 in Example 1.

Yield: 99 mg (0.147 mmol) (77 %)

MS (ESI, m/z) 448 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.69-1.77 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.46-3.60 (2H, m), 3.68-3.86 (4H, m), 7.08 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.87 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.01 (1H, br), 8.56- 8.72 (2H, m), 8.99 (3H, br), 9.15 (1H, br)

Example 6 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(N,N-dimethylamidino)benzamide bistrifluoroacetate:

[0053]

Step 1: Synthesis of ethyl 4-(N,N-dimethylamidino)benzoate:

1 g (3.9 mmol) of ethyl 4-ethoxycarbonimidoylbenzoate hydrochloride was stirred in a mixture of 3 ml of ethanol and 10 ml of 50 % aqueous dimethylamine solution overnight. The solvent was evaporated, and 10 ml of dioxane containing 4 N hydrogen chloride and 1 ml of ethanol were added to the residue. They were stirred at room temperature for 5 days, and the solvent was evaporated. 1 N sodium hydroxide was added to the residue. After the extraction with dichloromethane, the organic layer was washed with saturated aqueous common salt solution and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated to obtain the title compound.

Yield: 671 mg (3.05 mmol) (78 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t), 2.95 (6H, s), 4.30 (1H, br), 4.40 (2H, q), 7.40 (2H, d), 8.10 (2H, d)

Step 2: Synthesis of 4-(N,N-dimethylamidino)benzoic acid hydrochloride:

Ethyl 4-(N,N-dimethylamidino)benzoate and 6 N hydrochloric acid were heated under reflux for 6 hours and then the solvent was evaporated to obtain the title compound.

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.95 (3H, s), 3.25 (3H, s), 7.75 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.25 (1H, br), 9.50 (1H, br)

Step 3: Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-(N,N-dimethylamidino)benzamide bistrifluoroacetate:

1.0 g (3.32 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 757 mg (3.32 mmol) of 4-(N,N-dimethylamidino)benzoic acid monohydrochloride, 634 mg (3.32 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 449 mg (3.32 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.555 ml (3.99 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 350 mg (0.579 mmol) (17 %)

MS (ESI, m/z) 378 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.96 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.78 (2H, dt), 4.32 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.66 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.07 (2H, d), 9.03 (4H, br), 9.37 (1H, br)

Example 7 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-[imino(pyrrolidine-1-yl)]benzamide bistrifluoroacetate:

[0054]

Step 1: Synthesis of 4-[imino(pyrrolidine-1-yl)]benzoic acid hydrochloride:

15.2 g (103 mmol) of 4-cyanobenzoic acid was added to a mixture of a solution of 4 N hydrogen chloride in 200 ml of ethyl acetate and 50 ml of ethanol, and they were stirred for 5 days. The solvent was evaporated under reduced pressure. 100 ml of ethyl acetate was added to the obtained solid, and they were stirred for 30 minutes. The solid was taken by the filtration. The solid was reacted with 15.0 g (211 mmol) of pyrrolidine and 10.0 g (98.8 mmol) of triethylamine in 100 ml of ethanol as the solvent for two days. The solvent was evaporated. 40 ml of 6 N hydrochloric acid was added to the residue, and they were reacted at 85°C for 4 hours. The solvent was evaporated, 50 ml of 1 N hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and they were stirred for 30 minutes. The solid was taken by the filtration and then washed with 20 ml of ice/water. After the drying under reduced pressure, the title compound was obtained.

Yield: 7.67 g (30.1 mmol) (29.2 %)

MS (ESI, m/z) 479 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.23-3.43 (2H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.18 (1H, bs), 9.45 (1H, bs), 13.41 (1H, bs)

Step 2: Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-[imino(pyrrolidine-1-yl)]benzamide bistrifluoroacetate:

A solution of 470 mg (1.56 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 396 mg (1.56 mmol) of 4-[imino(pyrrolidine-1-yl)]benzoic acid monohydrochloride, 297 mg (1.56 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 210 mg (1.56 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.433 ml (3.11 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. They were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 280 mg (0.444 mmol) (28 %)

MS (ESI, m/z) 404 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.80-1.96 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.77 (2H, dt), 4.34 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.60 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.07 (2H, d), 8.88 (1H, br), 9.08 (3H, br), 9.37 (1H, br),

EP 1 065 200 A1

Example 8 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-[1-(4-pyridyl)-4-piperidine]carbamide bistrifluoroacetate:

[0055]

Step 1: Synthesis of ethyl 1-(4-pyridyl)-piperidine-4-carboxylate:

4.0 g (26.6 mmol) of 4-chloropyridine hydrochloride, 4.2 g (26.6 mmol) of ethyl piperidine-4-carboxylate and 7.4 ml (53.2 mmol) of triethylamine were stirred in 100 ml of xylene at 130°C for 24 hours. The reaction mixture was treated with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner to obtain the title compound.

Yield: 2.95 g (12.6 mmol) (47 %)

MS (ESI, m/z) 235 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t), 1.71-1.85 (2H, m), 2.00 (2H, d), 2.05-2.60 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.81 (2H, d), 4.20 (2H, q), 6.66 (2H, d), 8.26 (2H, d)

Step 2: Synthesis of 1-(4-pyridyl)-4-piperidinecarboxylic acid hydrochloride:

2.95 g (12.6 mmol) of ethyl 1-(4-pyridyl)-piperidine-4-carboxylate was stirred in 100 ml of dioxane. After adding 50 ml of 1 N hydrochloric acid, the obtained mixture was stirred at 95°C for 20 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure to obtain the title compound.

Yield: 3.21 g (11.5 mmol) (91 %)

MS (ESI, m/z) 207 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.54 (2H, t), 1.90 (2H, d), 2.60-2.70 (1H, m), 3.30 (2H, t), 4.10 (2H, d), 7.19 (2H, d), 8.20 (2H, d)

Step 3: Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-[1-(4-pyridyl)-4-piperidine]carbamide bistrifluoroacetate:

A solution of 470 mg (1.56 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 321 mg (1.56 mmol) of 1-(4-pyridyl)-4-piperidinecarboxylic acid, 297 mg (1.56 mmol) of 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 210 mg (1.56 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.433 ml (3.11 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. They were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 230 mg (0.371 mmol) (24 %)

MS (ESI, m/z) 392 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.46-1.67 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 3.17-3.33 (2H, m), 3.58 (2H, dt), 4.07-4.30 (4H, m), 7.18 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.59 (2H, dd), 8.21 (2H, d), 8.25 (1H, t), 9.00 (2H, br)

Example 9 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-[2-(pyridine-4-yl)ethyl]benzamide bistrifluoroacetate:

[0056]

Step 1: Synthesis of methyl 4-(diethoxyphosphorylmethyl)benzoate:

6.64 g (40 mmol) of triethyl phosphite was added to 2.29 g (10 mmol) of methyl 4-(bromomethyl)benzoate, and they were stirred at 150°C for 19 hours. The reaction solution was treated by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 2.6 g (9 mmol) (90 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, t), 3.20 (2H, d), 4.02 (4H, dq), 7.39 (2H, d), 8.00 (2H, d)

Step 2: Synthesis of 4-[2-(pyridine-4-yl)ethyl]benzoic acid hydrochloride:

4.80 g (16.8 mmol) of methyl 4-(diethoxyphosphorylmethyl)benzoate was dissolved in 100 ml of tetrahydrofuran. 620 mg (15.5 mmol) of sodium hydride was added to the obtained solution under cooling with ice, and the obtained mixture was stirred for 30 minutes and then stirred at room temperature for additional 30 minutes. 1.38 g (12.9 mmol) of pyridine-4-aldehyde was added to the mixture, and they were stirred for 20 hours. After the treat-

ment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in 30 ml of methanol. 300 mg of 10 % palladium-carbon was added to the obtained solution, and they were stirred in the presence of hydrogen for 20 hours. After the filtration through Celite, the solvent was evaporated. The residue was dissolved in 30 ml of concentrated hydrochloric acid, and the obtained solution was stirred at 40°C overnight. The solvent was evaporated to obtain the crude title compound.

Yield: 2.7 g (11.9 mmol) (92 %).

Step 3: Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-[2-(pyridine-4-yl)ethyl]benzamide bistrifluoroacetate:

420 mg (1.39 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 316 mg (1.39 mmol) of 4-[2-(pyridine-4-yl)ethyl]benzoic acid, 266 mg (1.39 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 188 mg (1.39 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.29 ml (2.09 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. The obtained mixture was stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 260 mg (0.406 mmol) (29 %)

MS (ESI, m/z) 413 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.04 (2H, dd), 3.15 (2H, dd), 3.72 (2H, dt), 4.29 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.76 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.72 (2H, d), 8.75 (1H, dd), 9.02 (2H, br)

Example 10 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-benzoylbenzamide mono-trifluoroacetate:

[0057] 890 mg (2.94 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-5-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in a mixture of 5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 15 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 666 mg (2.94 mmol) of 4-benzoylbenzoic acid, 563 mg (2.94 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 398 mg (2.94 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.62 ml (4.42 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. They were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 650 mg (1.23 mmol) (32 %)

MS (ESI, m/z) 412 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.77 (2H, dt), 4.34 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.57 (2H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.75 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 8.98 (2H, br), 9.02 (1H, t)

Example 11 Synthesis of N-[3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]-4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

[0058]

Step 1: Synthesis of t-butyl [3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]carbamate:

4.0 g (12.7 mmol) of 1-amino-7-hydroxyisoquinoline monohydrobromide was dissolved in 50 ml of DMF. 4.42 g (18.6 mmol) of t-butyl (3-chloropropyl)carbamate, 8.76 g (63.5 mmol) of potassium carbonate and 4.69 g (12.7 mmol) of tetrabutylammonium iodide were added to the obtained solution, and they were stirred at 70°C for 3 days. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the crude product was obtained, which was then purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 2.1 g (6.65 mmol) (54 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.93-2.10 (2H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 4.21 (2H, t), 6.97 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, br), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, d)

Step 2: Synthesis of N-[3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]-4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

650 mg (2.06 mmol) of t-butyl [3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]carbamate was dissolved in a mixture of

EP 1 065 200 A1

2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 500 mg (2.26 mmol) of 4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoic acid, 432 mg (2.26 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 305 mg (2.26 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.86 ml (6.18 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. They were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 400 mg (0.752 mmol) (37 %)

MS (ESI, m/z) 419 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.75-1.93 (4H, m), 2.03-2.26 (2H, m), 3.35 (2H, dt), 3.42-3.55 (4H, m), 4.22 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.89 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.92 (2H, br)

Example 12 Synthesis of N-[3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]-4-(N,N-dimethylcarbamoyl)benzamide mono-trifluoroacetate:

[0059] 378 mg (1.20 mmol) of t-butyl [3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]carbamate was dissolved in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 254 mg (1.32 mmol) of 4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoic acid, 251 mg (1.32 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 118 mg (1.32 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.50 ml (3.60 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. They were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 180 mg (0.356 mmol) (24 %)

MS (ESI, m/z) 393 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.04-2.16 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.51 (2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.58 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.90 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.92 (2H, br)

Example 13 Synthesis of N-[3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]-4-(4-piperidyloxy)benzamide bistrifluoroacetate:

[0060] 720 mg (2.28 mmol) of t-butyl [3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]carbamate was dissolved in a mixture of 2.5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in 10 ml of DMF. 805 mg (2.51 mmol) of 4-(1-t-butoxycarbonyl-4-piperidyloxy)benzoic acid, 479 mg (2.51 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 339 mg (2.51 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.95 ml (6.84 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. They were stirred at room temperature overnight. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent, the obtained crude product was dissolved in a mixture of 2 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 1 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 890 mg (1.67 mmol) (60 %)

MS (ESI, m/z) 421 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.83-1.99 (2H, m), 2.00-2.17 (4H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.46 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 4.70-4.78 (1H, m), 7.05 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.83 (2H, d), 7.92 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.46 (1H, t), 8.50-8.69 (2H, m), 8.99 (2H, br)

Example 14 Synthesis of N-[3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]-4-(1-acetimidoyl-4-piperidyloxy)benzamide bistrifluoroacetate:

[0061] 580 mg (1.09 mmol) of N-[3-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)propyl]-4-(4-piperidyloxy)benzamide bistrifluoroacetate was dissolved in 10 ml of ethanol. 500 mg (4.07 mmol) of ethyl acetimidate hydrochloride and 2 ml (14.3 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 630 mg (1.09 mmol) (100 %)

MS (ESI, m/z) 462 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.64-1.90 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.22-3.43 (4H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.22

(2H, t), 4.74-4.88 (1H, m), 7.04(2H, d), 7.22 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.85 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.02 (1H, br), 8.46 (1H, t), 9.04 (2H, br), 9.19 (2H, br)

Example 15 Synthesis of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino]pentanoate monotrifluoroacetate:

[0062]

Step 1: Synthesis of benzyl (4R)-4-t-butoxycarbonylamino-5-chloropentanoate:

25.0 g (74.2 mmol) of γ -benzyl N-t-butoxycarbonyl-D-glutamate was dissolved in a mixture of 8.15 ml (74.2 mmol) of N-methylmorpholine and 500 ml of tetrahydrofuran. 7.05 ml (74.2 mmol) of ethyl chloroformate was added to the obtained solution under cooling with ice, and they were stirred for 20 minutes. Precipitates thus formed were removed by the filtration under suction. 5 g of ice and 2.81 g (74.2 mmol) of sodium borohydride were added to the filtrate under cooling with ice, and they were stirred for 30 minutes. 20 ml of 1 N hydrochloric acid was added to the obtained mixture, and they were stirred at room temperature for one hour. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in a mixture of 20.6 ml (148 mmol) of triethylamine and 100 ml of dichloromethane. 12.7 g (111 mmol) of methanesulfonyl chloride was added to the obtained solution, under cooling with ice, and they were stirred for 2 hours. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in 250 ml of DMF. 15.5 g (371 mmol) of lithium chloride was added to the obtained solution, and they were stirred at 50°C overnight. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 14.6 g (42.8 mmol) (58 %)

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 2.44 (2H, dd), 3.52-3.69 (2H, m), 3.91 (1H, br), 4.72 (1H, br), 5.11 (2H, s), 7.28-7.36 (5H, m)

Step 2: Synthesis of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylamino-pentanoate:

8.81 g (27 mmol) of 1-amino-7-hydroxyisoquinoline monohydrobromide was dissolved in 120 ml of DMF. 14.0 g (41 mmol) of benzyl (4R)-4-t-butoxycarbonylamino-5-chloropentanoate, 11.2 g (81.0 mmol) of potassium carbonate and 9.96 g (27 mmol) of tetrabutylammonium iodide were added to the obtained solution, and they were stirred at 70°C for 3 days. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 12.0 g (25.8 mmol) (94 %)

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.83-1.99 (2H, m), 2.50 (2H, dd), 3.88-4.18 (3H, m), 5.10 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.24-7.37 (6H, m), 7.46 (1H, br), 7.60 (1H, d), 7.80 (1H, d)

Step 3: Synthesis of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino]pentanoate monotrifluoroacetate:

750 mg (1.61 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylamino-pentanoate was dissolved in a mixture of 5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 15 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 356 mg (1.61 mmol) of 4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoic acid, 308 mg (1.61 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 218 mg (1.61 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.34 ml (2.42 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 670 mg (1.16 mmol) (72 %)

MS (ESI, m/z) 567 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.71-2.04 (6H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.33 (2H, dd), 3.46 (2H, dd), 4.10-4.30 (2H, m), 4.37-4.52 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.29-7.39 (5H, m), 7.56 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.01 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.92 (2H, br)

EP 1 065 200 A1

Example 16 Synthesis of (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino]pentanoic acid monotrifluoroacetate:

[0063] 670 mg (1.16 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino]pentanoate monotrifluoroacetate was dissolved in 10 ml of concentrated hydrochloric acid, and the obtained solution was stirred at 40°C for one hour. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 450 mg (0.763 mmol) (66 %)

MS (ESI, m/z) 567 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74-2.15 (6H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 3.35 (2H, dd), 3.47 (2H, dd), 4.12-4.38 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.95 (2H, br)

Example 17 Synthesis of ethyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino]pentanoate monotrifluoroacetate:

[0064] 800 mg (1.72 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylaminopentanoate was dissolved in a mixture of 5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 312 mg (1.41 mmol) of 4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoic acid, 270 mg (1.41 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 191 mg (1.41 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.34 ml (2.11 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in a mixture of 20 ml of ethanol and 0.5 ml of concentrated sulfuric acid, and the obtained solution was refluxed under heating for 3 hours. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 320 mg (0.518 mmol) (30 %)

MS (ESI, m/z) 505 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, t), 1.77-1.80 (4H, m), 1.81-2.00 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.34 (2H, dd), 3.46 (2H, dd), 4.04 (2H, dd), 4.12-4.30 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.91 (3H, d), 8.01 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.90 (2H, br)

Example 18 Synthesis of (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(N,N-dimethylamidino)benzoylamino]pentanoic acid bistrifluoroacetate:

[0065] 900 mg (1.94 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylaminopentanoate was dissolved in a mixture of 5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 363 mg (1.59 mmol) of 4-(N,N-dimethylamidino)benzoic acid, 304 mg (1.59 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 215 mg (1.59 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.33 ml (2.39 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in 10 ml of concentrated hydrochloric acid, and the obtained solution was stirred at 50°C for one hour. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 340 mg (0.502 mmol) (26 %)

MS (ESI, m/z) 450 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.84-2.15 (2H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.14-4.28 (2H, m), 4.36-4.52 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.70 (2H, dd), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.07 (2H, dd), 8.70 (1H, d), 9.04 (2H, br), 9.38 (1H, br)

Example 19 Synthesis of (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(2-(pyridine-4-yl)ethyl)benzoylamino]pentanoic acid bistrifluoroacetate:

[0066] 590 mg (1.27 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylaminopentanoate was dissolved in a mixture of 5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained

solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 237 mg (1.04 mmol) of 4-[2-(pyridine-4-yl)ethyl]benzoic acid, 199 mg (1.04 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 144 mg (1.04 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.22 ml (1.57 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in 10 ml of concentrated hydrochloric acid, and the obtained solution was stirred at 50°C for one hour. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 190 mg (0.267 mmol) (21 %)

MS (ESI, m/z) 485 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.82-1.96 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 3.06 (2H, dd), 3.19 (2H, dd), 4.10-4.19 (1H, m), 4.23-4.31 (1H, m), 4.33-4.48 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.87 (2H, d), 7.90 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.78 (2H, d), 9.06 (2H, br)

Example 20 Synthesis of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbamido]pentanoate bistrifluoroacetate:

[0067] 1.06 g (1.87 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylaminopentanoate was dissolved in a mixture of 10 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 386 mg (1.87 mmol) of 1-(4-pyridyl)-4-piperidinecarboxylic acid, 358 mg (1.87 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 253 mg (1.87 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.39 ml (2.81 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 630 mg (0.807 mmol) (43 %)

MS (ESI, m/z) 554 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.48-1.66 (2H, m), 1.71-1.81 (3H, m), 1.82-2.09 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 3.13-3.28 (2H, m), 4.02-4.25 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.29-7.41 (5H, m), 7.60 (2H, d), 7.91 (1H, br), 7.99 (1H, d), 8.05 (1H, br), 8.22 (2H, d), 9.07 (2H, br)

Example 21 Synthesis of (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbamido]pentanoic acid bistrifluoroacetate:

[0068] 610 mg (0.780 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbamido]pentanoate bistrifluoroacetate was dissolved in 5 ml of concentrated hydrochloric acid, and the obtained solution was stirred at 40°C for one hour. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 630 mg (0.807 mmol) (43 %)

MS (ESI, m/z) 554 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.44-2.04 (6H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.96-4.28 (5H, m), 7.19 (1H, d), 7.21 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.60 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.00 (2H, d), 8.21 (2H, d), 9.00 (2H, br)

Example 22 Synthesis of (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-[4-(benzoyl)benzoylamino]pentanoic acid mono-trifluoroacetate:

[0069] 940 mg (1.66 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylaminopentanoate was dissolved in a mixture of 5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 375 mg (1.66 mmol) of 4-benzoylbenzoic acid, 317 mg (1.66 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 224 mg (1.66 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.35 ml (2.49 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 280 mg (0.469 mmol) (28 %)

MS (ESI, m/z) 484 (MH⁺)

EP 1 065 200 A1

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.93-2.17 (2H, m), 2.34-2.46 (2H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 4.41-4.52 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.75 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 8.67 (1H, d), 8.89 (2H, br)

- 5 Example 23 Synthesis of 3-[1-amino-(2-(4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-2-oxopropionic acid mono-trifluoroacetate:

[0070]

- 10 Step 1: Synthesis of 3-hydroxy-4-iodobenzoic acid:

30.0 g (217 mmol) of 3-hydroxybenzoic acid was dissolved in 200 ml of acetic acid. 53.0 g (326 mmol) of iodine monochloride was added to the obtained solution at room temperature. They were stirred at 45°C for 15 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was washed with 500 ml of 1 % aqueous sodium thiosulfate solution twice and then with 500 ml of water twice, and dried to solid at 80°C under reduced pressure to obtain the title compound.

Yield: 17.2 g (65.2 mmol) (30 %)

MS (FAB, m/z) 265 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.13 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.80 (1H, d)

20

- Step 2: Synthesis of methyl 4-iodo-3-methoxybenzoate:

14.9 g (56.4 mmol) of 3-hydroxy-4-iodobenzoic acid was dissolved in 200 ml of DMF. 17.5 ml (282 mmol) of methyl iodide and 39 g (282 mmol) of potassium carbonate was added to the obtained solution, and they were stirred at 50°C for 3 hours. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

25

Yield: 16.3 g (55.8 mmol) (99 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.35 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.84 (1H, d)

- 30 Step 3: Synthesis of 4-iodo-3-methoxybenzylalcohol:

1.5 g (5.14 mmol) of methyl 4-iodo-3-methoxybenzoate was dissolved in 20 ml of ethanol. 10 ml of 1 N sodium hydroxide solution was added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in 20 ml of THF. 1.43 ml (10.3 mmol) of triethylamine and 0.54 ml (5.65 mmol) of ethyl chloroformate were added to the obtained solution, and they were stirred for one hour. The reaction mixture was filtered to obtain the precipitate. 380 mg (10.3 mmol) of sodium borohydride was added to the precipitate under cooling with ice, and they were stirred overnight. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

35

Yield: 930 mg (3.52 mmol) (69 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 3.87 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.67 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.70 (1H, d)

40

- Step 4: Synthesis of N-(2,2-dimethoxyethyl)-N-(4-iodo-3-methoxybenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide:

11.3 g (42.8 mmol) of 4-iodo-3-methoxybenzyl alcohol was dissolved in 250 ml of dichloromethane. 11.9 ml (85.6 mmol) of triethylamine and 7.32 g (64.2 mmol) of methanesulfonyl chloride were added to the obtained solution, and they were stirred for 2 hours. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the crude product was obtained.

45

13.0 g (50 mmol) of N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide was dissolved in 150 ml of THF. 2.01 g (50 mmol) of sodium hydride was added to the obtained solution at room temperature, and they were stirred for 10 minutes. The crude product obtained as described above was added to the resultant mixture and they were stirred for 2 hours. After the treatment with ethyl acetate as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

50

Yield: 20.5 g (39.6 mmol) (92 %)

H-NMR (CDCl₃) δ 2.42 (3H, s), 3.20 (2H, d), 3.23 (6H, s), 3.76 (3H, s), 4.35 (1H, t), 4.41 (2H, s), 6.53 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.73 (2H, d)

55

- Step 5: Synthesis of 6-iodo-7-methoxyisoquinoline:

20.5 g (39.6 mmol) of N-(2,2-dimethoxyethyl)-N-(4-iodo-3-methoxybenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide was dissolved in a mixture of 240 ml of dioxane and 70 ml of 6 N hydrochloric acid, and the obtained solution was heated under reflux for 2 hours. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was dissolved in a mixture of 100 ml of DMF and 100 ml of t-butyl alcohol. 2.54 g (22.6 mmol) of potassium t-butoxide was added to the obtained solution and they were stirred at 40°C for 3 hours. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 7.1 g (24.9 mmol) (63 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.00 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.46 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.41 (1H, d), 9.12 (1H, s)

Step 6: Synthesis of 1-chloro-6-iodo-7-methoxyisoquinoline:

7.1 g (24.9 mmol) of 6-iodo-7-methoxyisoquinoline was added to a mixture of 40 ml of acetic acid and 120 ml of 30 % aqueous hydrogen peroxide solution, and they were stirred at 90°C for 5 days. The solvent was evaporated, and the obtained residue was dissolved in 20 ml of phosphorus oxychloride. They were stirred at 100°C for 2 hours. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 2.82 g (8.86 mmol) (36 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.05 (3H, s), 7.42 (1H, d), 7.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.34 (1H, s)

Step 7: Synthesis of benzyl-(6-iodo-7-methoxyisoquinoline-1-yl)amine:

2.82 g (8.86 mmol) of 1-chloro-6-iodo-7-methoxyisoquinoline was added to 15 ml of benzylamine, and they were stirred at 140°C overnight. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 2.8 g (7.18 mmol) (81 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.96 (3H, s), 4.82 (2H, d), 5.18 (1H, br), 6.85 (2H, d), 7.30-7.49 (6H, m), 7.96 (1H, d), 8.21 (1H, s)

Step 8: Synthesis of t-butyl[2-(1-amino-6-iodoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate mono-trifluoroacetate:

2.8 g (7.18 mmol) of benzyl-(6-iodo-7-methoxyisoquinoline-1-yl)amine was dissolved in a mixture of 4 ml of acetic acid and 20 ml of hydrobromic acid, and the obtained solution was stirred at 140°C overnight. The solvent was evaporated, and the obtained residue was dissolved in 50 ml of DMF. 2.57 g (14.4 mmol) of t-butyl (2-chloroethyl)carbamate, 4.95 g (35.9 mmol) of potassium carbonate and 2.65 g (7.18 mmol) of tetrabutylammonium iodide were added to the obtained solution, and they were stirred at 70°C for 2 days. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was treated in the same manner as that in step 4 in Example 1 to obtain the title compound.

Yield: 600 mg (1.10 mmol) (15 %)

MS (ESI, m/z) 430 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.39 (9H, s), 3.64 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 7.06 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.03 (2H, br)

Step 9: Synthesis of methyl 2-acetylamino-3-[1-amino-7-(2-t-butoxycarbonylaminoethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate monotrifluoroacetate:

600 mg (1.10 mmol) of t-butyl [2-(1-amino-6-iodoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate mono-trifluoroacetate was dissolved in 10 ml of DMF. 315 mg (2.20 mmol) of methyl 2-acetamidoacrylate, 234 mg (0.77 mmol) of tris(2-methylphenyl)phosphine and 0.46 ml (3.30 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at 100°C for 4 hours. The solvent was evaporated, and the title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 100 mg (0.18 mmol) (16 %)

MS (ESI, m/z) 445 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 1.99 (3H, s), 3.40 (2H, dt), 3.74 (3H, s), 4.18 (2H, t), 7.10-7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.92 (2H, br), 9.60 (1H, br)

EP 1 065 200 A1

Step 10: Synthesis of methyl 2-acetylamino-3-[1-amino-7-(2-(4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate mono-trifluoroacetate:

100 mg (0.18 mmol) of methyl 2-acetylamino-3-[1-amino-7-(2-t-butoxycarbonylaminoethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate monotrifluoroacetate was dissolved in a mixture of 5 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 5 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 40 mg (0.18 mmol) of 4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoic acid, 34 mg (0.18 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 24 mg (0.18 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.04 ml (0.27 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 30 mg (0.046 mmol) (25 %)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.78-1.94 (4H, m), 2.00 (3H, s), 3.28-3.55 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 4.36 (2H, t), 7.29 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.04-8.15 (1H, m), 8.20 (2H, br), 8.80 (2H, br), 9.81 (1H, br)

Step 11: Synthesis of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-2-oxopropionic acid mono-trifluoroacetate:

30 mg (0.046 mmol) of methyl 2-acetylamino-3-[1-amino-7-(2-(4-(1-pyrrolidinecarbonyl)benzoylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate mono-trifluoroacetate was dissolved in 6 N hydrochloric acid, and the obtained solution was stirred at 80°C for 4 hours. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 5 mg (0.008 mmol) (18 %)

MS (ESI, m/z) 491 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72-1.94 (4H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 3.66 (2H, dt), 4.36 (2H, t), 6.90 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.04 (1H, br), 8.81 (2H, br),

Example 24 Synthesis of N-[2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]-4-guanidinobenzamide bistrifluoroacetate:

[0071] 1.0 g (3.31 mmol) of t-butyl [2-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in a mixture of 10 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 10 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 712 mg (3.31 mmol) of 4-guanidinobenzoic acid, 632 mg (3.31 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 447 mg (3.31 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.92 ml (6.62 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 230 mg (0.389 mmol) (12 %)

MS (ESI, m/z) 365 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.88 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.64-7.80 (4H, m), 7.91 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.97 (2H, br)

Example 25 Synthesis of (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-(guanidino)benzoylamino]pentanoic acid mono-trifluoroacetate:

[0072] 1.0 g (2.15 mmol) of benzyl (4R)-5-(1-aminoisoquinoline-7-yloxy)-4-t-butoxycarbonylamino]pentanoate was dissolved in a mixture of 10 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 10 ml of dioxane, and the obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of DMF. 462 mg (2.15 mmol) of 4-guanidinobenzoic acid, 410 mg (2.15 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 290 mg (2.15 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.60 ml (4.30 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 5 ml of concentrated hydrochloric acid. The obtained solution was stirred at 50°C for 2 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was treated in the same manner as that in step 4 in Example 1 to obtain the title compound.

Yield: 100 mg (0.150 mmol) (7 %)

MS (ESI, m/z) 484 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.83-2.17 (2H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 4.11-4.32 (2H, m), 4.37-4.54 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.64-7.80 (5H, m), 7.91 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.02 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 9.00 (2H, br)

Example 26 Synthesis of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-acetimidoyl-4-piperidyloxy)benzoylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-2-oxopropionic acid bistrifluoroacetate:

[0073]

Step 1: Synthesis of t-butyl [2-(1-amino-6-iodoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate:

10.4 g (26.7 mmol) of benzyl-(6-iodo-7-methoxyisoquinoline-1-yl)amine was dissolved in a mixture of 8 ml of acetic acid and 40 ml of hydrobromic acid, and the obtained solution was stirred at 140°C overnight. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in 50 ml of DMF. 14.6 g (65.2 mmol) of t-butyl (2-chloroethyl)carbamate and 4.95 g (163 mmol) of potassium carbonate were added to the obtained solution, and they were stirred at 70°C overnight. After the treatment with dichloromethane as the extraction solvent in an ordinary manner, the obtained crude product was purified by the silica gel column chromatography to obtain the title compound.

Yield: 5.6 g (13.1 mmol) (45 %)

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 3.62 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 6.84 (1H, d), 7.12-7.18 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, d)

Step 2: Synthesis of methyl 2-acetylamin-3-[1-amino-7-(2-aminoethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate bistrifluoroacetate:

8.0 g (18.7 mmol) of t-butyl [2-(1-amino-6-iodoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in 40 ml of DMF. 5.3 g (47 mmol) of methyl 2-acetamidoacrylate, 4.0 g (13 mmol) of tris(2-methylphenyl)phosphine, 7.8 ml (56 mmol) of triethylamine and 460 mg (1.87 mmol) of palladium acetate were added to the obtained solution, and they were stirred at 100°C for 6 hours. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in a mixture of 20 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 20 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure. An aqueous layer obtained by the separation with dichloromethane and 1 N hydrochloric acid was freeze-dried. The obtained crude product was treated in the same manner as that in step 4 in Example 1 to obtain the title compound.

Yield: 1.7 g (2.97 mmol) (16 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.00 (3H, s), 3.34-3.41 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.35-4.42 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.18 (2H, br), 9.19 (2H, br), 9.88 (1H, br)

Step 3: Synthesis of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-acetimidoyl-4-piperidyloxy)benzoylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-2-oxopropionic acid bistrifluoroacetate:

947 mg (1.66 mmol) of methyl 2-acetylamin-3-[1-amino-7-(2-aminoethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate bistrifluoroacetate was dissolved in 10 ml of DMF. 585 mg (1.82 mmol) of 4-(1-t-butoxycarbonyl-4-piperidyloxy)benzoic acid, 342 mg (1.82 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 245 mg (1.82 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 0.69 ml (4.98 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in a mixture of 10 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 10 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of ethanol. 1.0 g (8.13 mmol) of ethyl acetimidate hydrochloride and 1 ml (6.66 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was dissolved in 10 ml of 6 N hydrochloric acid. The obtained solution was stirred at 80 °C for 4 hours. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 340 mg (0.446 mmol) (27 %)

MS (ESI, m/z) 534 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.69-1.88 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.64 (4H, m), 3.66-3.83 (2H, m), 4.26-4.39 (2H, m), 4.71-4.84 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.06 (2H, d), 7.16 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.97 (1H, br), 8.61 (2H, br), 8.64 (1H, br), 8.91 (2H, br), 9.16 (1H, br)

Example 27 Synthesis of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-2-oxo-propionic acid bistrifluoroacetate:

[0074] 937 mg (1.65 mmol) of methyl 2-acetylamino-3-[1-amino-7-(2-aminoethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate bistrifluoroacetate was dissolved in 10 ml of DMF. 414 mg (1.95 mmol) of 1-(4-pyridyl)-4-piperidinecarboxylic acid, 452 mg (2.67 mmol) of 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride and 1.21 ml (8.06 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution. They were stirred at room temperature overnight. The purified product was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1 and then dissolved in 20 ml of 6 N hydrochloric acid. The obtained solution was stirred at 80°C for 4 hours. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 436 mg (0.618 mmol) (38 %)

MS (ESI, m/z) 478 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52-1.70 (2H, m), 1.80-1.92 (3H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 3.14-3.32 (2H, m), 3.49-3.62 (2H, m), 4.06-4.31 (4H, m), 6.86 (1H, s), 7.13-7.21 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.94 (1H, br), 8.18-8.25 (3H, m), 8.62 (1H, s), 8.93 (2H, br)

Example 28 Synthesis of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-acrylic acid bistrifluoroacetate:

[0075]

Step 1: Synthesis of ethyl 3-[1-amino-7-(2-aminoethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate bistrifluoroacetate:

2.0 g (14.6 mmol) of t-butyl [2-(1-amino-6-iodoisoquinoline-7-yloxy)ethyl]carbamate was dissolved in 30 ml of DMF. 2.5 ml (23.3 mmol) of ethyl acrylate, 3.2 ml (23.3 mmol) of triethylamine and 65 ml (0.29 mmol) of palladium acetate were added to the obtained solution, and they were stirred at 100°C for 4 hours. The solvent was evaporated, and the product was purified by the silica gel column chromatography and then dissolved in a mixture of 10 ml of 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane and 10 ml of dioxane. The obtained solution was stirred at room temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was treated in the same manner as that in step 4 in Example 1 to obtain the title compound.

Yield: 650 mg (1.23 mmol) (26 %)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.28 (3H, s), 4.20-4.36 (4H, m), 4.48-4.56 (2H, m), 6.88 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.24 (1H, br), 8.33 (2H, br), 8.44 (1H, br), 9.24 (2H, br)

Step 2: Synthesis of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-acrylic acid bistrifluoroacetate:

650 mg (1.23 mmol) of ethyl 3-[1-amino-7-(2-aminoethoxy)isoquinoline-6-yl]acrylate bistrifluoroacetate was dissolved in 5 ml of DMF. 291 mg (1.23 mmol) of 1-(4-pyridyl)-4-piperidinecarboxylic acid, 202 mg (1.23 mmol) of 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride and 0.52 ml (3.65 mmol) of triethylamine were added to the obtained solution, and they were stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained crude product was stirred at 50°C overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield: 570 mg (0.826 mmol) (67 %)

MS (ESI, m/z) 462 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.46-1.69 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.44-3.67 (2H, m), 4.16-4.36 (4H, m), 6.80 (1H, d), 7.17 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.21 (2H, d), 8.26 (1H, t), 8.37 (1H, s), 9.12 (2H, br)

Example 29 Synthesis of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-propionic acid bistrifluoroacetate [compound (i)] and methyl 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]propionate bistrifluoroacetate [compound (ii)]

[0076] 570 mg (0.826 mmol) of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-acrylic acid bistrifluoroacetate was dissolved in 5 ml of 1 N hydrochloric acid. 500 mg of Pd-C was added to the obtained solution, and they were stirred in the presence of hydrogen overnight. The title compound was obtained in the same manner as that in step 4 in Example 1.

Yield of 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-propionic acid bis-trifluoroacetate: 190 mg (0.275 mmol) (33 %)

MS (ESI, m/z) 464 (MH⁺)

5 H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.51-1.68 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t), 2.99 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 4.14-4.26 (4H, m), 7.15 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.56 (1H, d), 8.18-8.25 (3H, m), 8.93 (2H, br)

Yield of methyl 3-[1-amino-7-(2-(4-(1-(4-pyridyl)-4-piperidine)carbonylamino)ethoxy)isoquinoline-6-yl]-propionate bistrifluoroacetate: 100 mg (0.141 mmol) (17 %)

MS (ESI, m/z) 478 (MH⁺)

10 H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.48-1.68 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.72 (2H, t), 3.04 (2H, t), 3.17-3.28 (2H, m), 3.51-3.59 (2H, m), 3.59 (3H, s), 7.15 (1H, d), 7.19 (2H, d), 7.56 (1H, d), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, t), 8.17-8.26 (3H, m), 8.88 (2H, br)

Example 30 Determination of activity of inhibiting the activated blood-coagulation factor X:

15 [0077] 130 μl of 100 mM tris hydrochloride buffer adjusted to pH 8.4 was added to 10 μl of an aqueous solution of a compound to be tested. Then 10 μl of a 0.5 unit/ml solution of activated human blood coagulation factor X (a product of Enzyme Research Co.) in tris hydrochloride of pH 8.4 was added to the resultant mixture. After the incubation at room temperature for 10 minutes, 50 μl of a solution of N-benzoyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-glycyl-L-arginyl-P-nitroanilide hydrochloride (a product of Peptide Institute, Inc.) adjusted to 0.8 mM with tris hydrochloride (pH 8.4) was added thereto. The
20 absorbance was determined and then the initial reaction rate was determined. A control was prepared in the same manner as that described above except that the solution of the compound to be tested was replaced with 10 μl of tris hydrochloride buffer adjusted to pH 8.4. The absorbance was determined with MICROPLATE READER Model 3550-UV (a product of BIO RAD) at a wave length of 405 nm at intervals of 15 seconds for 16 minutes. The negative logarithm (pIC₅₀) of a concentration of the test compound which inhibits 50 % of the activity (initial rate) of the activated blood
25 coagulation factor X in the absence of the test compound was determined, and employed as the index of the activity of inhibiting activated blood coagulation factor X. The activities, of inhibiting activated blood coagulation factor X, of representative compounds are shown in Table 1 given below.

Example 31

30 Determination of thrombin-inhibiting activity:

[0078] 130 μl of 100 mM tris hydrochloride buffer adjusted to pH 8.4 was added to 10 μl of an aqueous solution of a test compound. Then 10 μl of a solution of human thrombin (a product of SIGMA Co.) adjusted to 2 units/ml with tris
35 hydrochloride buffer of pH 8.4 was added to the resultant mixture. After the incubation at room temperature for 10 minutes, 50 μl of a solution of D-phenylalanyl-L-pipecolyl-L-arginyl-P-nitroanilide dihydrochloride (S-2238; a product of Dai-ichi Kagaku Yakuhin Co.) adjusted to 0.4 mM with tris hydrochloride buffer of pH 8.4 was added thereto. The absorbance was determined and then the initial reaction rate was determined. A control was prepared in the same manner as that described above except that the solution of the compound to be tested was replaced with 10 μl of tris hydrochloride buffer adjusted to pH 8.4. The absorbance was determined with MICROPLATE READER Model 3550-UV (a
40 product of BIO RAD) at a wave length of 405 nm at intervals of 15 seconds for 16 minutes. The negative logarithm (pIC₅₀) of a concentration of the test compound which inhibits 50 % of the activity (initial rate) of the thrombin in the absence of the test compound was determined, and employed as the index of the activity of inhibiting thrombin. The activities, of inhibiting thrombin, of representative compounds are shown in Table 1 given below.

45 Example 32

Determination of blood anticoagulating activity:

50 [0079] The blood anticoagulating activity was determined by a prothrombin time (PT) determination method. The PT was determined as follows: The blood was taken from healthy people. 3.8 % aqueous trisodium citrate solution was added to the blood in a volume ratio of 1:10. The blood plasma was separated by the centrifugation. 5 μl of DMSO solution containing a test compound was added to 45 μl of the blood plasma. After the incubation at room temperature for 2 minutes, a test tube containing the blood plasma solution was placed in Sysmex CA-3000 fully automatic blood coagulation determination device (a product of Toa Medical Electronics Co., Ltd.), and incubated at 37°C for 3 minutes. 100
55 μl of Sysmex PT II (rabbit brain tissue thromboplastin, 13.2 mM calcium chloride; a product of Toa Medical Electronics Co., Ltd.) was fed into the test tube. PT was automatically determined with the device. A sample containing 5 μl of DMSO in place of the solution of the test compound was used as the control. The negative logarithm (PT₂) of the con-

EP 1 065 200 A1

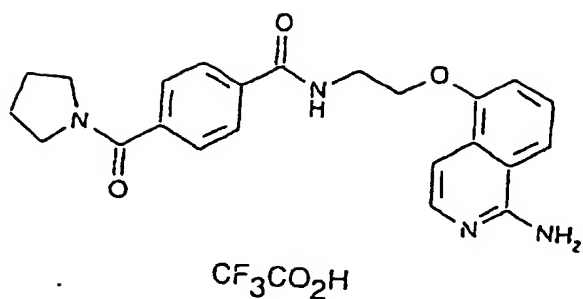
centration of the test compound which elongated PT of the control to the twice as long was determined, and employed as the index of the blood anticoagulating activity.

Table 1

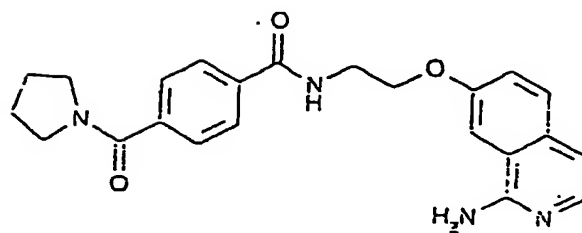
	Activity of inhibiting activated blood coagulation factor X (pIC ₅₀)	Thrombin-inhibiting activity (pIC ₅₀)	Blood anticoagulating activity (PT2)
Compound of Ex. 2	6.6	3.6	5.5
Compound of Ex. 16	7.1	<3.0	5.6
Compound of Ex. 17	6.6	3.5	-
Compound of Ex. 21	6.8	3.5	-
Compound of Ex. 23	7.6	4.8	5.6
Compound of Ex. 25	6.4	3.1	-
Compound of Ex. 26	6.7	<3.3	6.2
Compound of Ex. 27	6.6	<3.3	6.2

[0080] It is apparent from the results that the aminoisoquinoline derivatives of the present invention have a specifically high activity of inhibiting the activated blood coagulation factor X.

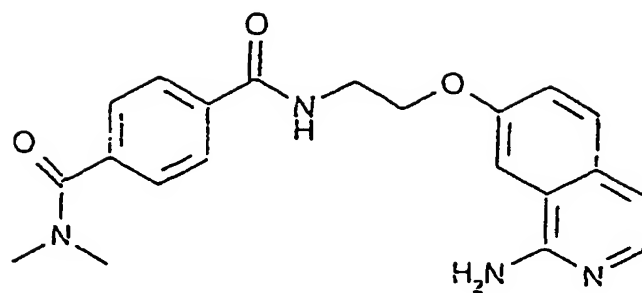
[0081] The structural formulae of the compounds of the present invention synthesized in the Examples are given below.



Compound of Example 1

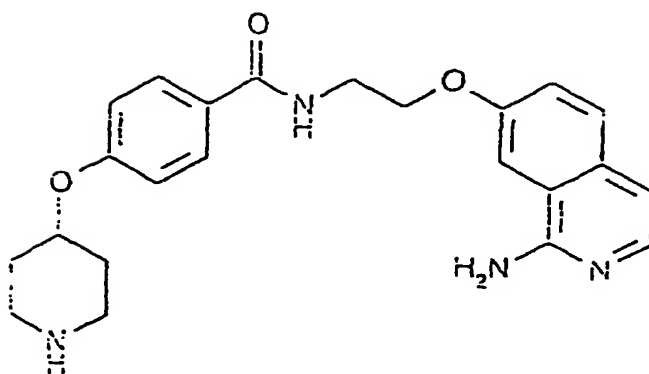


Compound of Example 2



$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

Compound of Example 3



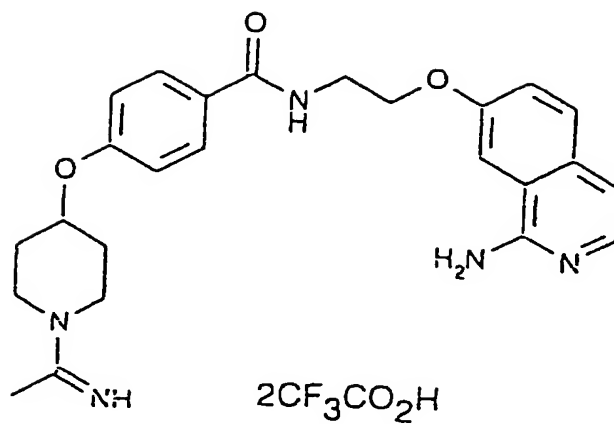
$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

Compound of Example 4

5

10

15



20

Compound of Example 5

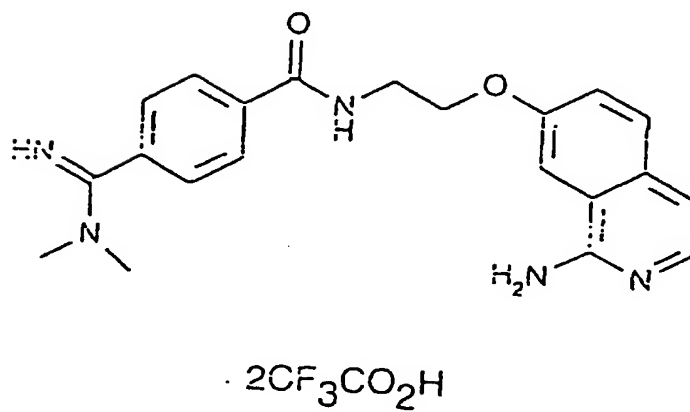
25

30

35

40

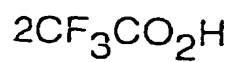
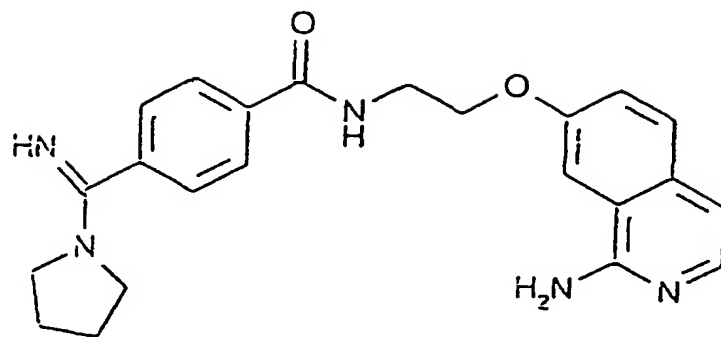
45



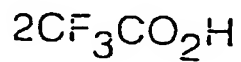
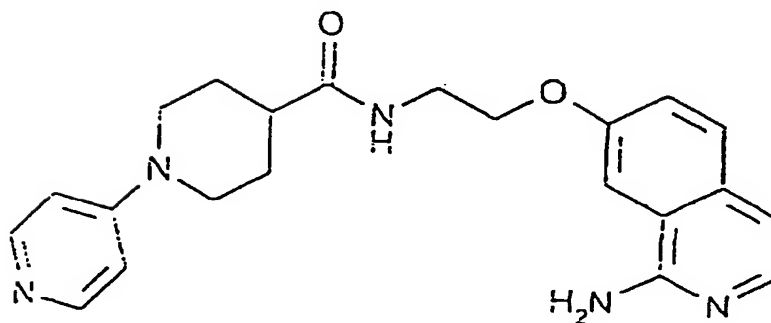
50

Compound of Example 6

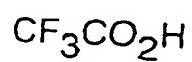
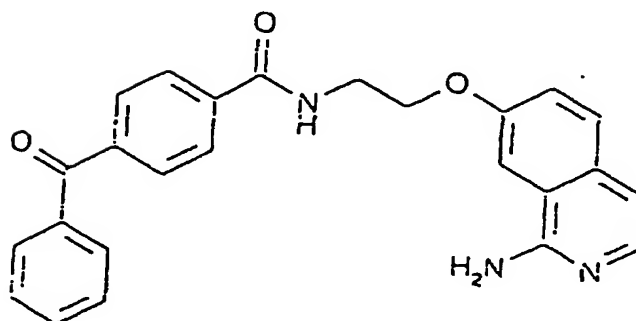
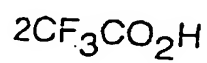
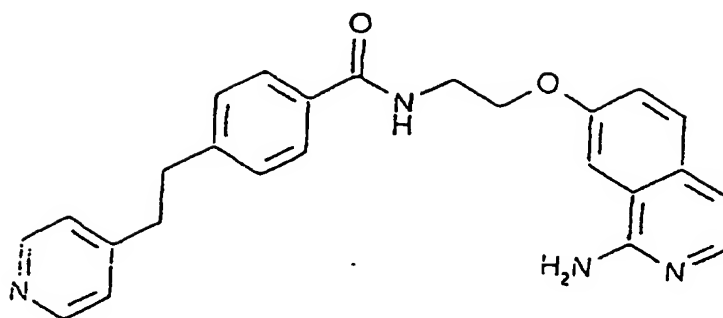
55

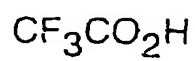
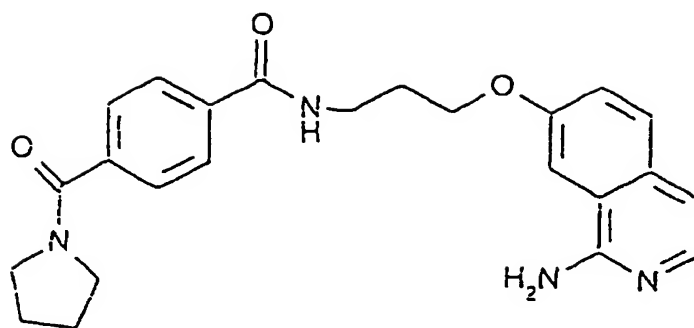


Compound of Example 7

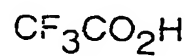
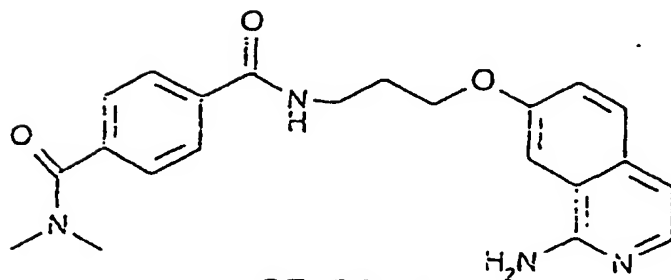


Compound of Example 8





Compound of Example 11

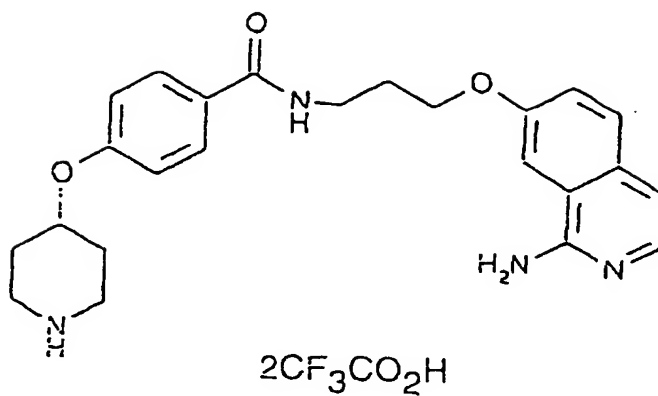


Compound of Example 12

5

10

15



20

Compound of Example 13

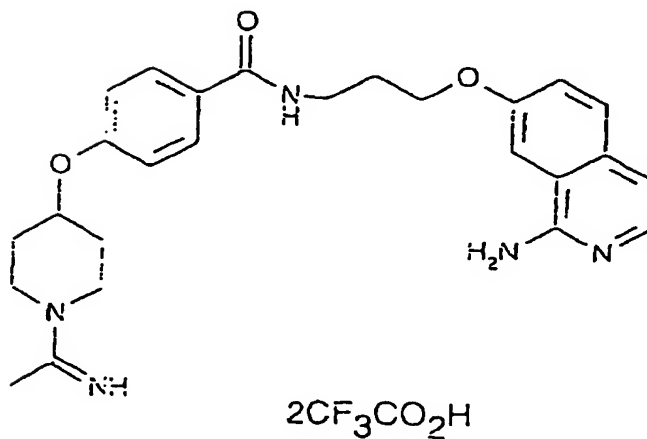
25

30

35

40

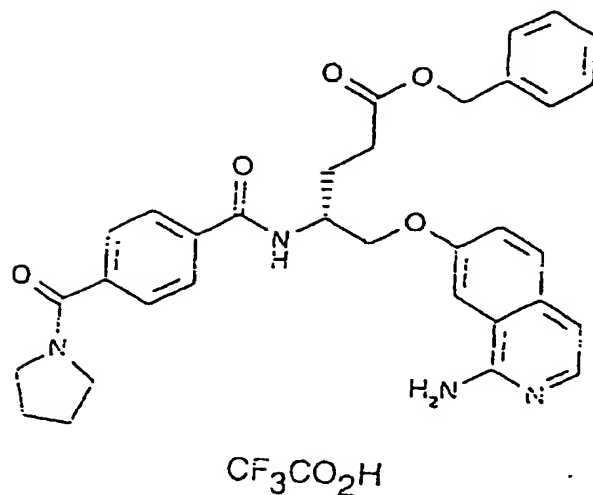
45



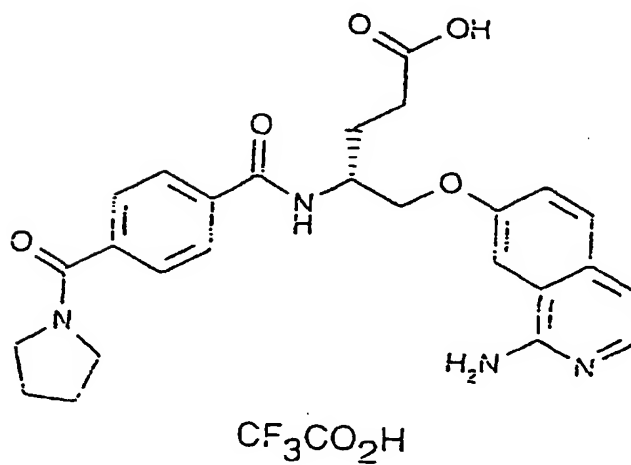
50

Compound of Example 14

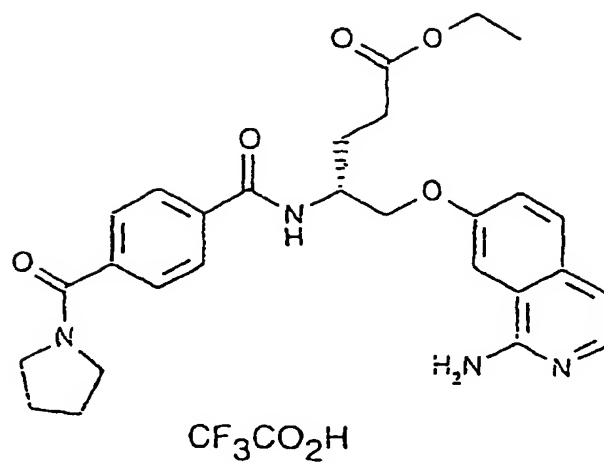
55



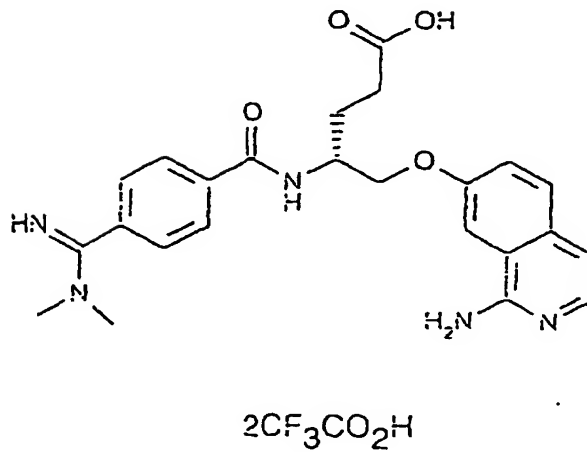
Compound of Example 15



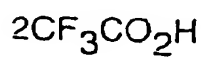
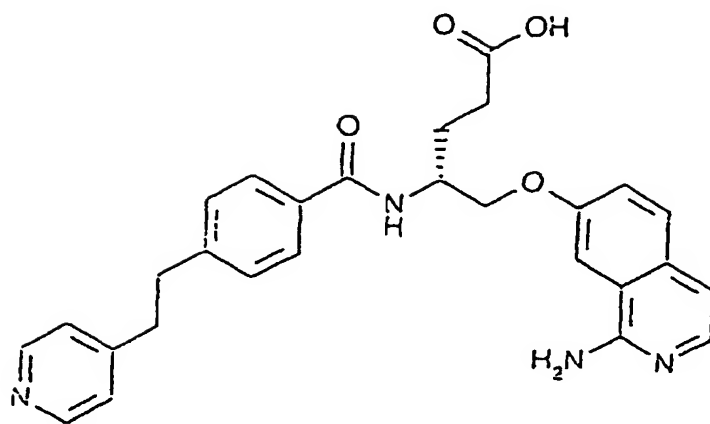
Compound of Example 16



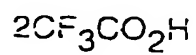
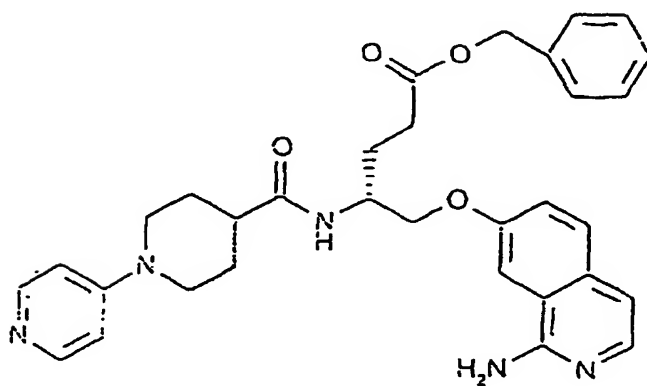
Compound of Example 17



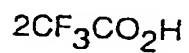
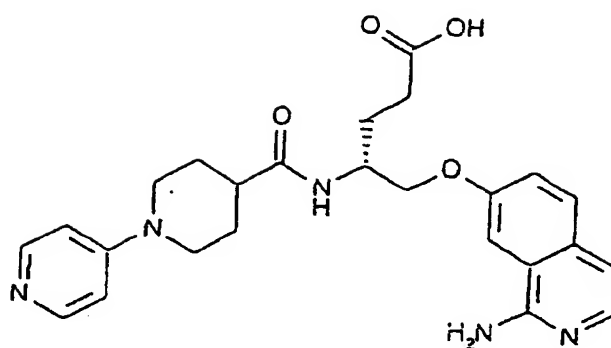
Compound of Example 18



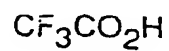
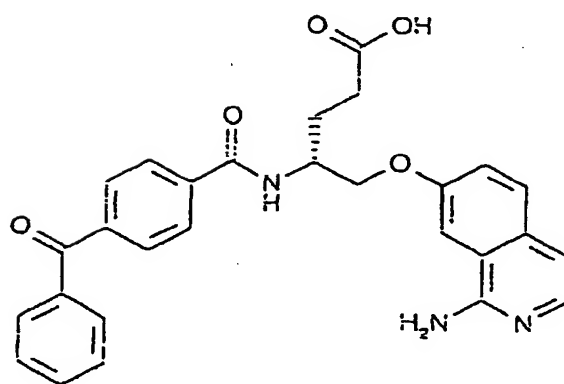
Compound of Example 19



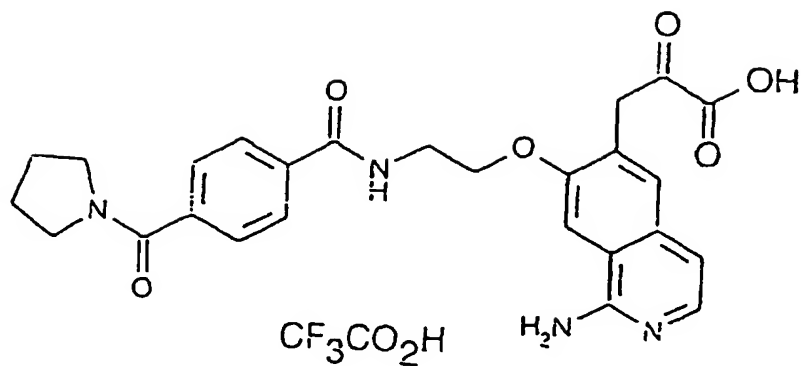
Compound of Example 20



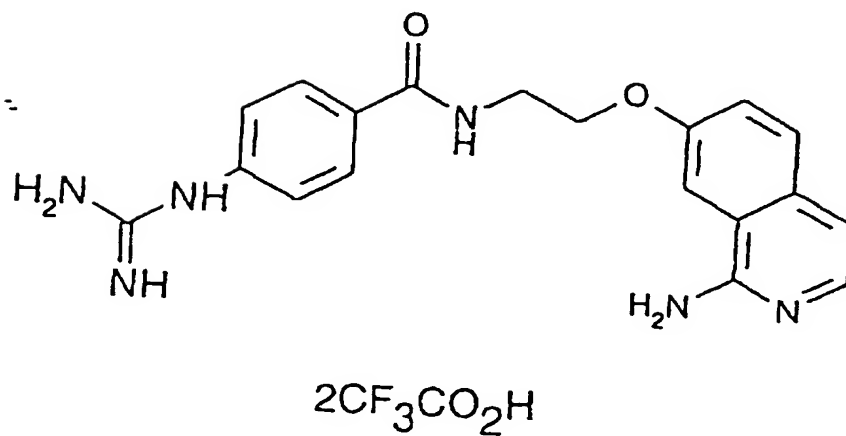
Compound of Example 21



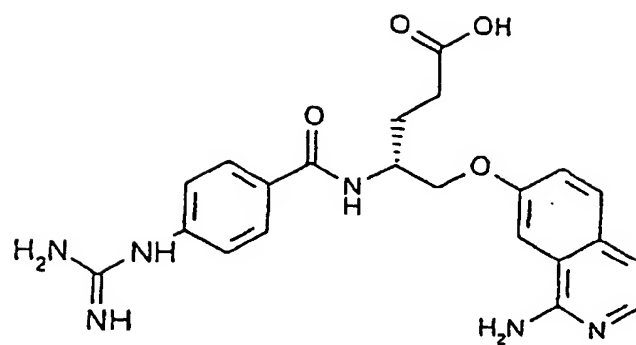
Compound of Example 22



Compound of Example 23

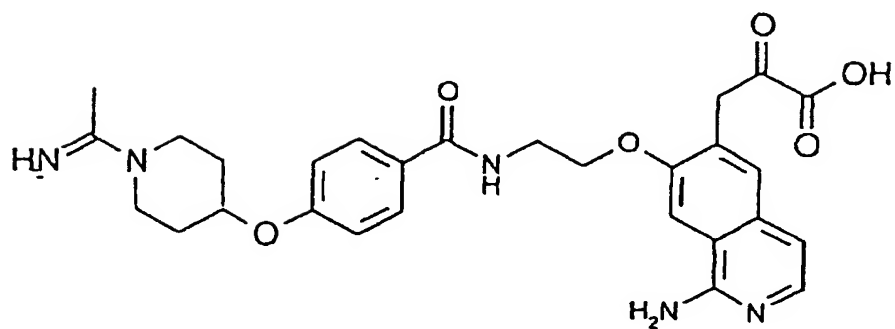


Compound of Example 24



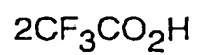
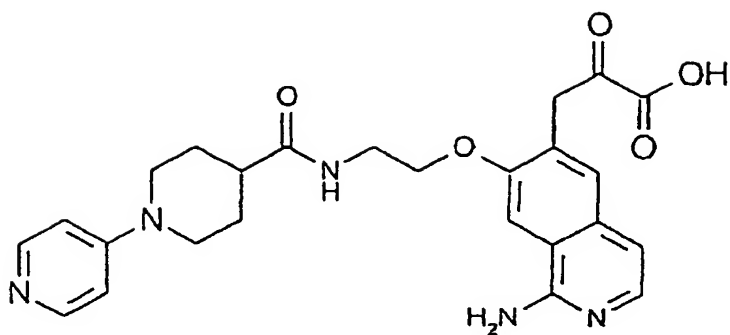
$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

Compound of Example 25

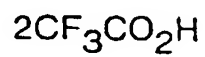
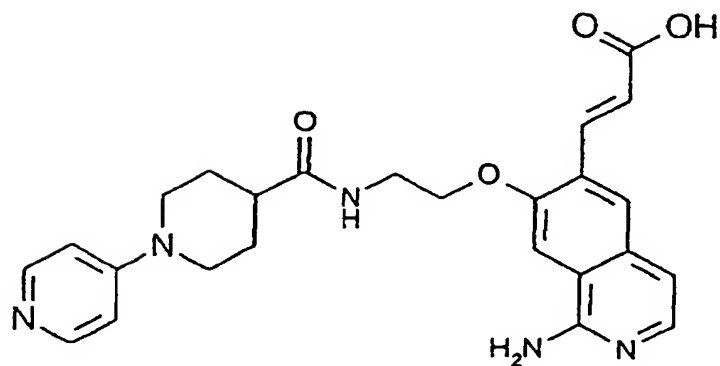


$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

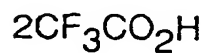
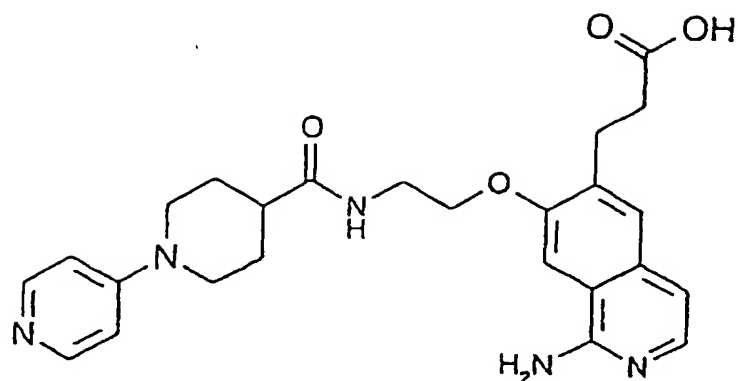
Compound of Example 26



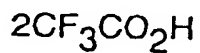
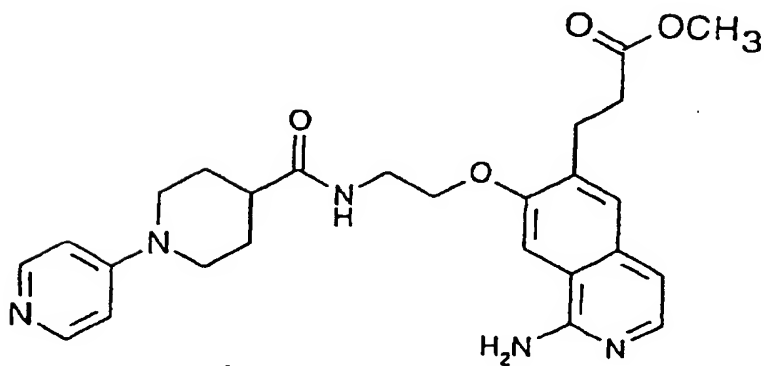
Compound of Example 27



Compound of Example 28



Compound (i) of Example 29



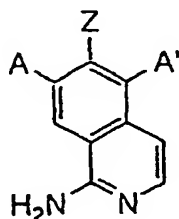
Compound (ii) of Example 29

[0082] The anticoagulant containing a compound of the present invention or a salt thereof as the active ingredient has a blood-coagulation inhibiting effect based on the excellent effect of inhibiting activated blood-coagulation factor X. Therefore, the compounds of the present invention are usable as agents for preventing or treating diseases such as cer-

ebrovascular disorders such as cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral embolism, transient ischemic attack (TIA) and subarachnoidal hemorrhage (vasospasm); ischemic heart diseases such as acute and chronic myocardial infarction, unstable angina and coronary thrombolysis; pulmonary vascular disorders such as pulmonary infarction and pulmonary embolism; peripheral obliteration; deep vein thrombosis; generalized intravascular coagulation syndrome; thrombus formation after an artificial blood vessel-forming operation or artificial valve substitution; re-occlusion and re-stenosis after a coronary bypass-forming operation; re-occlusion and re-stenosis after reconstructive operation for the blood circulation such as percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or percutaneous transluminal coronary recanalization (PTCR); and thrombus formation in the course of the extracorporeal circulation.

Claims

1. Aminoisoquinoline derivatives of the following general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof:

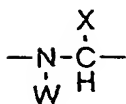


(1)

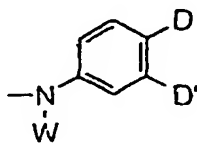
wherein A in the general formula (1) represents an organic group of the following formula (2) and A' represents a hydrogen atom, or A' represents an organic group of the following formula (2) and A represents a hydrogen atom:



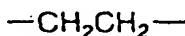
L in formula (2) represents an organic group of any of the following formulae (3) to (6):



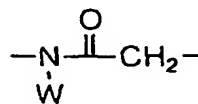
(3)



(4)



(5)



(6)

W in above formulae (3), (4) and (6) represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms or a carboxyalkylsulfonyl group having 2 to 4 carbon atoms;

one of D and D' in formula (4) represents a bond to Y in the general formula (2) and the other represents a hydrogen atom;

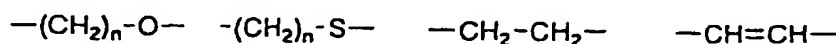
X in formula (3) represents a hydrogen atom, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 1 to 3 carbon atoms, an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms which may have a substituent or a benzyl group which may have a substituent; the substituent is selected from among carboxyl group, alkoxycarbonyl groups having 2 to 10 carbon atoms, alkylsulfonyloxy groups having 1 to 6 carbon atoms, piperidyloxy group, iminoalkylpiperidyloxy groups having 6 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonylpiperidyloxy groups having 7 to 14 carbon atoms, piperidylalkyl groups having 6 to 8 carbon atoms, iminoalkylpiperidylalkyl groups having 7 to 11 carbon atoms,

alkoxycarbonylpiperidylalkyl groups having 8 to 15 carbon atoms, pyrrolidylalkyl groups having 5 to 9 carbon atoms, alkoxycarbonylpyrrolidylalkyl groups having 7 to 13 carbon atoms, amidino group, mono- or dialkylamidino groups having 2 to 7 carbon atoms, hydroxyl group, halogeno groups, indolyl group and alkyl groups having 1 to 5 carbon atoms; X and W in formula (3) may be bonded together to form a ring and, in this case, -W-X- represents an ethylene group, trimethylene group or tetramethylene group;

when L is an organic group of any of formulae (3) to (5), V represents a hydrogen atom, an alkanesulfonyl group having 1 to 6 carbon atoms, which may have a substituent, or a benzoyl, benzenesulfonyl, 2-naphthalenesulfonyl, cinnamoyl, piperidinecarbonyl, phenylacetyl, pyridinecarbonyl, thiophenecarbonyl, phenylthiocarbonyl or benzimidoyl group which may have a substituent; when L is an organic group of formula (6), V represents an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, which may have a substituent;

When L is an organic group of any of formulae (3) to (6) and V has a substituent, the substituent is selected from among carboxyl group, alkoxycarbonyl groups having 2 to 7 carbon atoms, carbamoyl group, mono- or dialkylcarbamoyl groups having 2 to 7 carbon atoms, amidino group, mono- or dialkylamidino groups having 2 to 7 carbon atoms, trialkylamidino groups having 4 to 7 carbon atoms, acyl groups having 1 to 8 carbon atoms, halogeno groups, amino group, mono- or dialkylamino groups having 1 to 6 carbon atoms, arylamino groups having 4 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonylamino groups having 2 to 7 carbon atoms, aminoalkyl groups having 1 to 3 carbon atoms, mono- or dialkylamino groups having 2 to 7 carbon atoms, N-alkyl-N-alkoxycarbonylaminoalkyl groups having 4 to 10 carbon atoms, piperidylalkyl group, acylpiperidylalkyl groups having 6 to 9 carbon atoms, iminoalkylpiperidylalkyl groups having 6 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonylpiperidylalkyl groups having 8 to 14 carbon atoms, pyrrolidylalkyl group, iminoalkylpyrrolidylalkyl groups having 5 to 9 carbon atoms, alkoxycarbonylpyrrolidylalkyl groups having 7 to 13 carbon atoms, hydroxycarbonylalkyl groups having 2 to 7 carbon atoms, alkoxycarbonylalkyl groups having 3 to 8 carbon atoms, hydroxycarbonylalkenyl groups having 3 to 7 carbon atoms, alkoxycarbonylalkenyl groups having 4 to 8 carbon atoms, aryl groups having 4 to 10 carbon atoms, arylalkenyl groups having 6 to 12 carbon atoms, alkoxyl groups having 1 to 10 carbon atoms, nitro group, trifluoromethyl group, alkyl groups having 3 to 8 carbon atoms, arylsulfonyl groups having 4 to 10 carbon atoms, arylalkyl groups having 5 to 12 carbon atoms, piperazinecarbonyl group, iminoalkylpiperazinecarbonyl groups having 7 to 10 carbon atoms, piperazinesulfonyl group, iminoalkylpiperazinesulfonyl groups having 6 to 9 carbon atoms, piperidylalkyl groups having 6 to 9 carbon atoms, iminoalkylpiperidylalkyl groups having 8 to 12 carbon atoms, piperididenealkyl groups having 6 to 9 carbon atoms, iminoalkylpiperididenealkyl groups having 6 to 9 carbon atoms, iminoalkylpiperididenealkyl groups having 8 to 12 carbon atoms, guanidino group, dialkylguanidino groups having 3 to 5 carbon atoms, phosphono group, dialkoxyphosphoryl groups having 2 to 9 carbon atoms, monoalkoxyhydroxyphosphoryl groups having 1 to 4 carbon atoms and dialkylguanidinino groups having 3 to 5 carbon atoms;

Y represents a group of any of the following formulae (7) to (13):

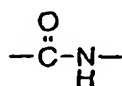


(7)

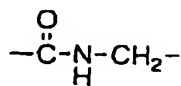
(8)

(9)

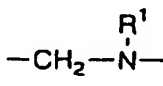
(10)



(11)



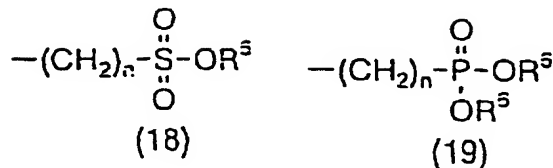
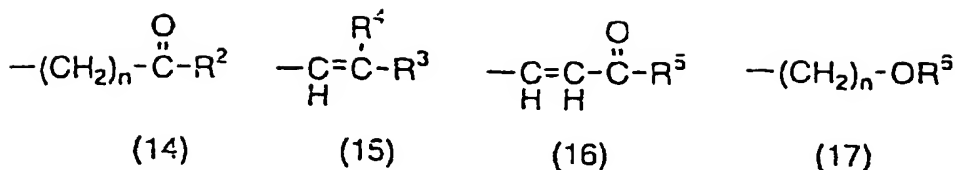
(12)



(13)

n in formulae (7) and (8) represents an integer of 1 or 2; R¹ in formula (13) represents a hydrogen atom, a hydroxycarbonylalkyl group having 2 to 7 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkyl group having 3 to 8 carbon atoms or a hydroxycarbonylalkenyl group having 3 to 7 carbon atoms; and

Z represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, a halogeno group, an amino group or a group of any of the following formulae (14) to (19):



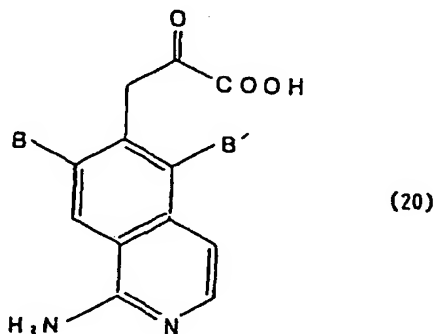
n in formulae (14) and (17) to (19) represents an integer of 0 to 3, R² in formula (14) represents a hydroxyl group, a carboxyl group, an amino group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms; R³ in formula (15) represents a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms; R⁴ represents a hydrogen atom, an alkoxycarbonylamino group having 2 to 7 carbon atoms or an alkylcarbonylamino group having 2 to 7 carbon atoms; R⁵ in formula (16) represents a hydroxyl group, an amino group, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms; and R⁶ in formulae (17) to (19) represents a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms.

2. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 1, wherein Z in general formula (1) represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, a halogeno group or a group of formula (14) or (15), n in formula (14) represents an integer of 1 or 2, and R² represents a hydroxyl group, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, an aryl group having 4 to 10 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms or an aralkyl group having 5 to 12 carbon atoms.
3. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 2, wherein when V in general formula (1) has a substituent, the substituent is selected from among 4-piperidyloxy group, 1-acetimidoyl-4-piperidyloxy group, dimethylcarbamoyl group, N,N-dimethylamidino group, 1-pyrrolidinedicarbonyl group, 2-(4-pyridyl)ethyl group, 4-imino(pyrrolidine-1-yl) group, benzoyl group or 4-pyridyl group.
4. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 2, wherein W in general formula (1) is any of hydrogen atom, methyl group and benzyl group.
5. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 2, wherein when X in general formula (1) has a substituent, the substituent is selected from among benzyloxycarbonyl group, carboxyl group, methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, ethanesulfonyloxy group, butanesulfonyloxy group, 4-piperidyloxy group, 1-acetimidoyl-4-piperidyloxy group, 1-benzyloxycarbonyl-4-piperidyloxy group, 4-piperidylmethyl group, (1-acetimidoyl-4-piperidyl)methyl group, 1-acetimidoyl-3-pyrrolidyloxy group, isopropyl group, 3-indolyl group and iodine atom.
6. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 2, wherein Z in general formula (1) represents any of hydrogen atom, iodine atom, methyl group and 2-carboxy-2-oxoethyl group.
7. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 2, wherein Z in

general formula (1) represents a hydrogen atom or a group of formula (14), wherein R^2 represents a hydroxyl group, a carboxyl group or an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms, or a group of formula (15) wherein R^3 represents a hydroxyl group, a carboxyl group or an alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms and R^4 represents a hydrogen atom,

A represents a group of formula (2), A' represents a hydrogen atom,
V represents a benzoyl group which may have a substituent, a piperidinecarbonyl group which may have a substituent or a pyridinecarbonyl group which may have a substituent,
L represents a group of formula (3) or (5) wherein W represents a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, and X represents a hydrogen atom, a carboxyalkyl group having 2 or 3 carbon atoms, and X represents a hydrogen atom, a carboxyalkyl group having 2 or 3 carbon atoms or an alkoxycarbonylalkyl group having 3 to 10 carbon atoms, and
Y represents a group of formula (7).

8. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 7, wherein Z in general formula (1) represents a hydrogen atom or a group of formula (14), wherein R^2 represents a carboxyl group.
9. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 7, wherein L in general formula (1) represents a group of formula (3) wherein W represents a hydrogen atom, and X represents a hydrogen atom, a carboxyethyl group or an ethoxycarbonylethyl group.
10. The aminoisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 7, wherein Z in general formula (1) represents a hydrogen atom or a group of formula (14), wherein R^2 represents a carboxyl group, and L represents a group of formula (3) wherein W represents a hydrogen atom, and X represents a hydrogen atom, a carboxyethyl group or an ethoxycarbonylethyl group.
11. The aminoisoquinoline derivatives of following general formula (20) or pharmaceutically acceptable salts of them, which have an effect of inhibiting the effect of activated blood coagulation factor X:



wherein one of B and B' represents an oil-soluble organic group and the other represents a hydrogen atom.

12. The aminoisoquinoline derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof according to claim 7, wherein the oil-soluble organic group is represented by formula (2) in claim 1.
13. A medicinal composition containing an aminoisoquinoline derivative or a salt thereof according to claim 1, 11 or 12 as the active ingredient.
14. A medicinal composition containing an aminoisoquinoline derivative or a salt thereof according to any of claims 2 to 10 as the active ingredient.
15. An anticoagulant or an agent for preventing or treating thrombi or emboli, which contains any of the aminoisoquin-

EP 1 065 200 A1

oline derivatives and salts thereof according to claim 1, 11 or 12 as the active ingredient.

- 16.** An anticoagulant or an agent for preventing or treating thrombi or emboli, which contains any of the aminoisoquinoline derivatives and salts thereof according to any of claims 2 to 10 as the active ingredient.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁶ C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	JP, 6-80569, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 22 March, 1994 (22. 03. 94) & WO, 94/5290, A1	1-16		
A	JP, 61-172861, A (Merrell Dow Pharmaceutical Inc.), 4 August, 1986 (04. 08. 86) & US, 4584379, A & EP, 189818, A	1-16		
PA	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N.V.), 29 October, 1998 (29. 10. 98) (Family: none)	1-16		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 21 June, 1999 (21. 06. 99)		Date of mailing of the international search report 29 June, 1999 (29. 06. 99)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012041180 **Image available**

WPI Acc No: 1998-458090/199840

XRAM Acc No: C98-138544

XRPX Acc No: N98-357605

New aromatic sulphonamide CB1 and CB2 receptor antagonists - useful in treatment of cerebral ischaemia and trauma, neuro-degenerative diseases, pain, glaucoma, asthma, convulsions, infection, etc.

Patent Assignee: BAYER AG (FARB); DRESSEL J (DRES-I); FRANZ J (FRAN-I); FRIEDL A (FRIE-I); HORVATH E (HORV-I); JORK R (JORK-I); KELDENICH J (KELD-I); MATZKE M (MATZ-I); MAULER F (MAUL-I); MITTENDORF J (MITT-I); MOHRS K (MOHR-I); RADDATZ S (RADD-I); ROCK M (ROCK-I); SCHUHMACHER J (SCHU-I); SPREYER P (SPRE-I); VIKTOR DE VRY J M (DVRY-I); VOHRINGER V (VOHR-I)

Inventor: DE VRY J; DRESSEL J; FRANZ J; FRIEDL A; HORVATH E; JORK R; KELDENICH J; MATZKE M; MAULER F; MITTENDORF J; MOHRS K; RADDATZ S; ROCK M; SCHUHMACHER J; SPREYER P; VOHRINGER V; DE VRY J V; SCHUMACHER J; VOEHRINGER V; FRIEDEL A; DE VRY J M V; VIKTOR DE VRY J M

Number of Countries: 083 Number of Patents: 023

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19740785	A1	19980827	DE 1040785	A	19970917	199840 B
WO 9837061	A1	19980827	WO 98EP716	A	19980210	199840
ZA 9801419	A	19981028	ZA 981419	A	19980220	199848
AU 9863965	A	19980909	AU 9863965	A	19980210	199905
NO 9904014	A	19991012	WO 98EP716	A	19980210	199953
			NO 994014	A	19990819	
EP 966436	A1	19991229	EP 98909427	A	19980210	200005
			WO 98EP716	A	19980210	
CZ 9902979	A3	19991215	WO 98EP716	A	19980210	200007
			CZ 992979	A	19980210	
BR 9807848	A	20000321	BR 987848	A	19980210	200028
			WO 98EP716	A	19980210	
CN 1253545	A	20000517	CN 98804381	A	19980210	200041
HU 200001111	A2	20000828	WO 98EP716	A	19980210	200055
			HU 20001111	A	19980210	
MX 9907687	A1	20000501	MX 997687	A	19990819	200129
KR 2000075493	A	20001215	WO 98EP716	A	19980210	200131
			KR 99707552	A	19990820	
NZ 337331	A	20010525	NZ 337331	A	19980210	200132
			WO 98EP716	A	19980210	
US 6262112	B1	20010717	WO 98EP716	A	19980210	200142
			US 99367456	A	19991115	
AU 735137	B	20010705	AU 9863965	A	19980210	200143
JP 2001515470	W	20010918	JP 98536215	A	19980210	200169
			WO 98EP716	A	19980210	
US 20020072529	A1	20020613	WO 98EP716	A	19980210	200243
			US 99367456	A	19991115	
			US 2001878392	A	20010611	
EP 966436	B1	20021211	EP 98909427	A	19980210	200282
			WO 98EP716	A	19980210	
DE 59806627	G	20030123	DE 506627	A	19980210	200315
			EP 98909427	A	19980210	
			WO 98EP716	A	19980210	

NO 314141	B1	20030203	WO 98EP716	A	19980210	200317
			NO 994014	A	19990819	
US 6573278	B2	20030603	WO 98EP716	A	19980210	200339
			US 99367456	A	19991115	
			US 2001878392	A	20010611	
RU 2203272	C2	20030427	WO 98EP716	A	19980210	200340
			RU 99120092	A	19980210	
ES 2189142	T3	20030701	EP 98909427	A	19980210	200347

Priority Applications (No Type Date): DE 1006902 A 19970221

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 19740785	A1		194	C07C-311/08	
-------------	----	--	-----	-------------	--

WO 9837061	A1	G		C07C-311/08	
------------	----	---	--	-------------	--

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU
CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR
LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM
TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE
IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

ZA 9801419	A		295	C07C-000/00	
------------	---	--	-----	-------------	--

AU 9863965	A			C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
------------	---	--	--	-------------	----------------------------

NO 9904014	A			C07C-000/00	
------------	---	--	--	-------------	--

EP 966436	A1	G		C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
-----------	----	---	--	-------------	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE SI

CZ 9902979	A3			C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
------------	----	--	--	-------------	----------------------------

BR 9807848	A			C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
------------	---	--	--	-------------	----------------------------

CN 1253545	A			C07C-311/08	
------------	---	--	--	-------------	--

HU 200001111	A2			C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
--------------	----	--	--	-------------	----------------------------

MX 9907687	A1			C07C-311/08	
------------	----	--	--	-------------	--

KR 2000075493	A			C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
---------------	---	--	--	-------------	----------------------------

NZ 337331	A			C07D-213/76	Based on patent WO 9837061
-----------	---	--	--	-------------	----------------------------

US 6262112	B1			C07C-317/14	Based on patent WO 9837061
------------	----	--	--	-------------	----------------------------

AU 735137	B			C07C-311/08	Previous Publ. patent AU 9863965
-----------	---	--	--	-------------	----------------------------------

Based on patent WO 9837061

JP 2001515470	W		280	C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
---------------	---	--	-----	-------------	----------------------------

US 20020072529	A1			A61K-031/47	Div ex application WO 98EP716
----------------	----	--	--	-------------	-------------------------------

Div ex application US 99367456

Div ex patent US 6262112

EP 966436	B1	G		C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
-----------	----	---	--	-------------	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE SI

DE 59806627	G			C07C-311/08	Based on patent EP 966436
-------------	---	--	--	-------------	---------------------------

Based on patent WO 9837061

NO 314141	B1			C07C-311/08	Previous Publ. patent NO 9904014
-----------	----	--	--	-------------	----------------------------------

US 6573278	B2			C07D-401/02	Div ex application WO 98EP716
------------	----	--	--	-------------	-------------------------------

Div ex application US 99367456

Div ex patent US 6262112

RU 2203272	C2			C07C-311/08	Based on patent WO 9837061
------------	----	--	--	-------------	----------------------------

ES 2189142	T3			C07C-311/08	Based on patent EP 966436
------------	----	--	--	-------------	---------------------------

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 966 436 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
11.12.2002 Patentblatt 2002/50

(21) Anmeldenummer: 98909427.1

(22) Anmeldetag: 10.02.1998

(51) Int Cl.7: **C07C 311/08**, C07D 217/02,
C07D 217/04, A61K 31/18,
C07D 209/44, C07D 213/76,
C07D 215/26, C07C 311/10,
C07C 309/80, C07C 309/82,
C07C 43/275, C07C 217/90,
C07D 275/02, A61K 31/47,
A61K 31/40

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP98/00716

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 98/037061 (27.08.1998 Gazette 1998/34)

(54) **ARYLSULFONAMIDE UND ANALOGA UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN**

ARYL SULFONAMIDES AND ANALOGUES THEREOF AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

ARYLSULFONAMIDES ET LEURS ANALOGUES, ET PROCÉDES D'UTILISATION DESDITES SUBSTANCES POUR TRAITER LES MALADIES NEURODEGENERATIVES

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
SI

(30) Priorität: 21.02.1997 DE 19706902
17.09.1997 DE 19740785

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.12.1999 Patentblatt 1999/52

(73) Patentinhaber: **Bayer Aktiengesellschaft**
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• **MITTENDORF, Joachim**
D-42113 Wuppertal (DE)
• **DRESSEL, Jürgen**
D-42477 Radevormwald (DE)
• **MATZKE, Michael**
D-42113 Wuppertal (DE)
• **KELDENICH, Jörg**
D-42113 Wuppertal (DE)
• **MOHRS, Klaus-Helmut**
D-42113 Wuppertal (DE)

- **RADDATZ, Siegfried**
D-51065 Köln (DE)
- **FRANZ, Jürgen**
D-42781 Haan (DE)
- **SPREYER, Peter**
D-40225 Düsseldorf (DE)
- **VÖHRINGER, Verena**
D-42113 Wuppertal (DE)
- **SCHUHMACHER, Joachim**
D-42113 Wuppertal (DE)
- **ROCK, Michael-Harold**
D-51065 Köln (DE)
- **HORVATH, Ervin**
D-51373 Leverkusen (DE)
- **FRIEDL, Arno**
D-51427 Bergisch Gladbach (DE)
- **MAULER, Frank**
D-51491 Overath (DE)
- **DE VRY, Jean-Marle-Viktor**
D-51503 Rösrath (DE)
- **JORK, Reinhard**
D-51491 Overath (DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 966 436 B1

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A- 0 261 539	DE-A- 1 942 264
DE-A- 2 136 828	US-A- 3 462 473
US-A- 4 931 457	US-A- 5 532 237

- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 21, 28. Mai 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 135804w, S.M. SHEIN ET AL: "Preparation of phenyl ethers by condensation of aromatic bromo derivatives with phenols" Seite 341; XP002068305 & IZV.SIB.OTD.AKAD.NAUK.SSSR,SER. KHIM NAUK., Nr. 1, 1973, Seiten 104-107,

- British Medical Association: "Therapeutic uses of cannabis", harwood academic publisher, 1997, pp. v-vii

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri und Schädel-Hirn-Trauma

[0002] Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und in geringem Maße auch Δ^8 -THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

[0003] Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

[0004] CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via G_i/G_o -Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J. Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

[0005] Vier Klassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise Δ^9 -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkylindole und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der allgemein akzeptierte endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

[0006] Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia Cerebri eine Folge einer plötzlichen Durchblutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktionsausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen ist. Die Ursachen für Apoplexia Cerebri können in Hirnblutungen (z.B. nach einem Gefäßriß bei Hypertonie, Arteriosklerose und Aneurysma) und Ischämien (z.B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155; Chem. Eng. News 1996 (May 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Unter Schädel-Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung. Die EP-A-0 261 539 offenbart N-(Chinolyl-oxy-phenyl)sulfonamide zur Behandlung von Ischämien.

[0007] Aus dem US-A-3,462,473 sind Phenoxyphenyl Alkansulfonsäureester sowie deren hypocholersterolämische und hypotriglyceridämische Wirkung bekannt.

[0008] Das US-A-4,931,457 beschreibt Aryloxypyridinamine zur Behandlung von Hauterkrankungen.

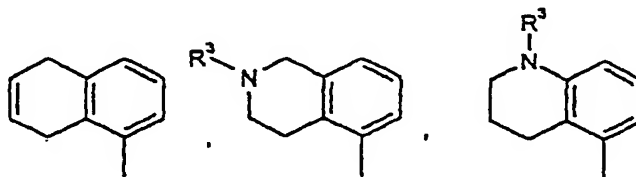
[0009] In der DE-A-2 136 828 werden Phenoxyphenole als Zwischenstufen für Lipidsenker beschrieben. Aus Chem. Abstr. 1973, 78: 135804w sind bestimmte Naphthoxy- und Phenoxyphenole sowie bis-Naphthoxy- und bis-Phenoxybenzole bekannt.

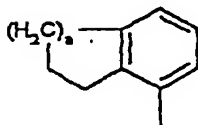
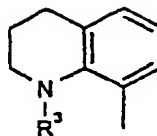
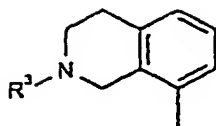
[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



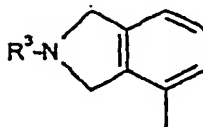
in welcher

R^1 für Naphthyl oder für einen Rest der Formel





oder



steht,
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R³ Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C₁-C₆-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann, einer Gruppe der Formel -(CO)₆-NR⁴R⁵, worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo (C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di (C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom (e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR⁸ enthalten kann, worin

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und
einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷
worin

EP 0 966 436 B1

	R ⁶	Wasserstoff, Phenyl, (C ₁ -C ₆)-Alkyl oder (C ₁ -C ₆)-Acyl bedeutet,
5	R ⁷	Phenyl oder (C ₁ -C ₆)-Alkyl bedeutet,
	A und E	gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C ₁ -C ₄)-Alkylen stehen,
10	D	für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O) _c - oder -N(R ⁹)- steht, worin
	c	eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
15	R ⁹	Wasserstoff, (C ₁ -C ₆)-Alkyl oder (C ₁ -C ₆)-Acyl bedeutet,
20	G	für zweifach gebundenes (C ₆ -C ₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
25		Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, Hydroxy (C ₁ -C ₆)alkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkoxy, (C ₁ -C ₆)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln
30		-CO-O-(CH ₂) _d -NR ¹⁰ R ¹¹ , -NR ¹² -SO ₂ R ¹³ ,
		-(CH ₂) _e -(CO) _f -NR ¹⁴ R ¹⁵ und -OR ¹⁶ ,
		worin
35	d	eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,
	e und f	gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,
40	R ¹⁰ und R ¹¹	die oben angegebene Bedeutung von R ⁴ und R ⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
45	R ¹²	die oben angegebene Bedeutung von R ⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
	R ¹³	die oben angegebene Bedeutung von R ⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
50	R ¹⁴ und R ¹⁵	die oben angegebene Bedeutung von R ⁴ und R ⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel
55		-(CH ₂) _g -NR ¹⁷ R ¹⁸
		darstellen, worin

EP 0 966 436 B1

g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

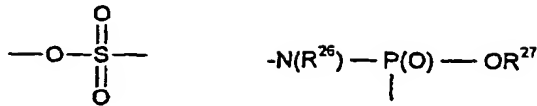
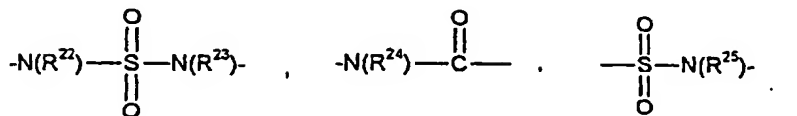
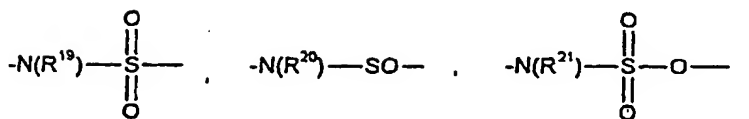
und

R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

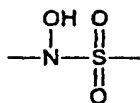
R¹⁶ (C₆-C₁₀)-Aryl bedeutet,

für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



oder



steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

oder

R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,

R²

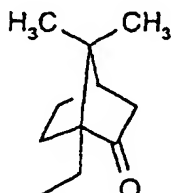
für (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder meh-

EP 0 966 436 B1

deren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkyl, oder

für den Rest der Formel

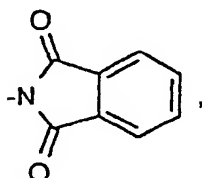


oder Morpholin steht, oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder

für (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl oder (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy, einem Rest der Formel



-NR²⁸R²⁹,

worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

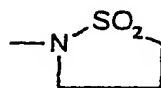
und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ wie oben definiert sind, oder

L und R²

gemeinsam für einen Rest der Formel

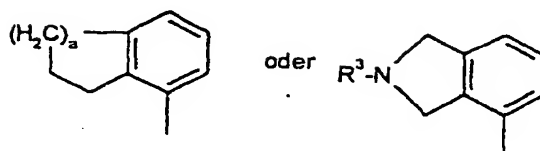
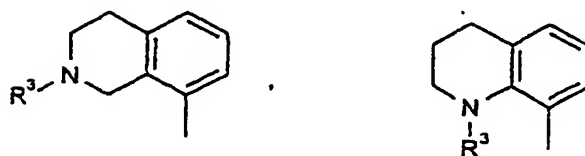
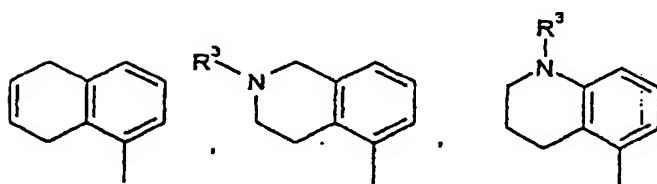


stehen,
und deren Salze,
zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen
und Tieren.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R¹

für Naphthyl oder für einen Rest der Formel



steht,
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R³ Wasserstoff, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl
bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegeben-
enfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen
Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der
Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₅)
-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen,
(C₁-C₄)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C₁-C₄)-Alkylamino, Di
(C₁-C₄)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,
einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵

EP 0 966 436 B1

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C_1-C_4) -Acyl, cyclo (C_4-C_7) -Acyl, Benzoyl oder (C_1-C_4) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono (C_1-C_4) -Alkylamino, Di (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, bedeuten,

10 oder

15 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und
einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$
worin

20 R^6 Wasserstoff, Phenyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet

und

25 R^7 Phenyl oder (C_1-C_5) -Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_4) -Alkylen stehen,

30 D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder $-NR^9-$ steht,
worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

35 R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

40 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

45 $-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$,

50 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$ und $-OR^{16}$,

worin

55 d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

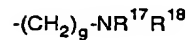
EP 0 966 436 B1

R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel



darstellen,
worin

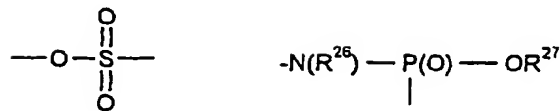
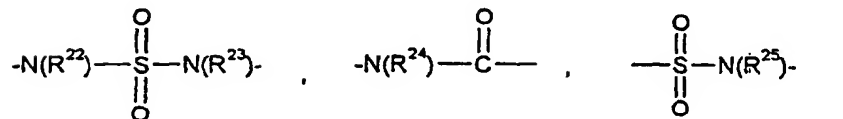
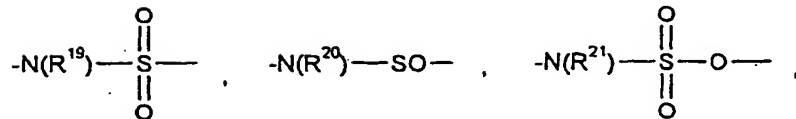
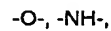
g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

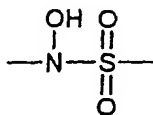
R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ und R¹¹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

für einen Rest der Formel



oder



steht,
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,
und
worin

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_3) -Alkyl bedeuten,

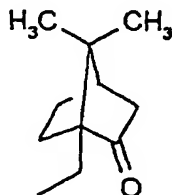
oder

R^{19} einen Rest der Formel $-SO_2R^2$ bedeutet,

R^2

für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

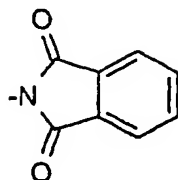
Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und (C_1-C_4) -Alkyl,
oder
für den Rest der Formel



oder für Morpholin steht,
oder

für Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl steht, oder
für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_2-C_{10}) -Alkenyl oder (C_2-C_{10}) -Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_3) -Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C_1-C_4) -Alkoxy, einem Rest der Formel



und $-NR^{28}R^{29}$,
worin

R^{28} und R^{29} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$,

worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeuten,

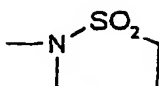
Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$,

worin R^{30} und R^{31} wie oben definiert sind,

oder

L und R^2 gemeinsam für einen Rest der Formel

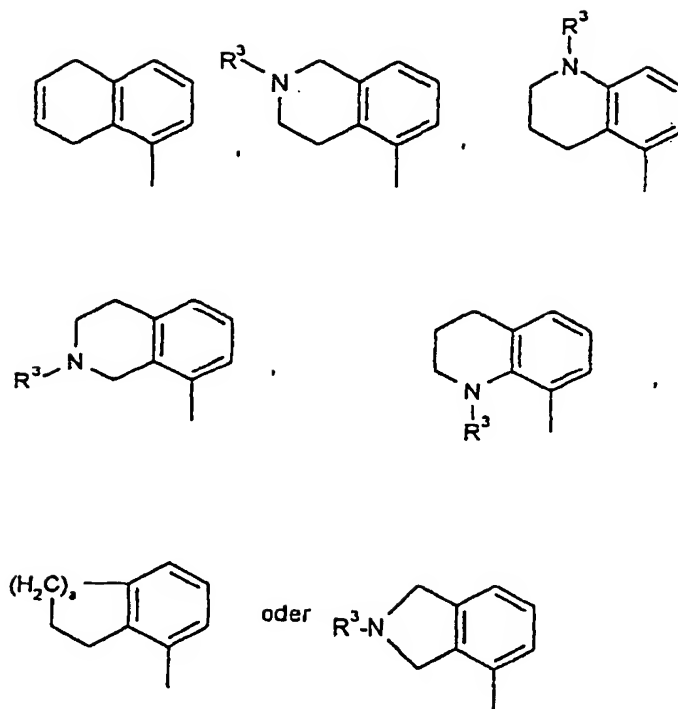


stehen,

und deren Salze,

zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 für Naphthyl oder für einen Rest der Formel



steht,
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R³ Wasserstoff, (C₂-C₃)-Alkenyl, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl
bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit
einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten
gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe aus-
gewählt sind, die besteht aus:

Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C₁-C₃)-Alkoxy,
(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Chlor,
Methylsulfonyloxy oder Hydroxy substituiert sein kann,
einer Gruppe der Formel -(CO)₆-NR⁴R⁵
worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig vonein-
ander Wasserstoff, (C₁-C₃)-Acyl, cyclo(C₄-C₆)-Acyl,
Benzoyl oder (C₁-C₃)-Alkyl, das gegebenenfalls durch
Amino, Mono(C₁-C₃)-Alkylamino, Di(C₁-C₃)-Alkylami-
no substituiert ist, bedeuten,

oder

EP 0 966 436 B1

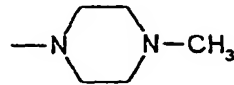
5 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-,
 Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,
 und
 einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$
 worin
 10 R^6 Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,
 und
 R^7 Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,
 15 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_3) -
 Alkyl stehen,
 D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder
 20 $-NR^9-$ steht,
 worin
 c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 25 R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,
 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl
 oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren,
 30 gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus
 der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_3) -
 Alkyl, Hydroxy (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_3) -Alkoxycarbo-
 nyl, sowie Gruppen der Formeln
 35 $-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$,
 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$, $-CH_2OH$ und $-OR^{16}$,
 worin
 40 d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,
 e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder
 45 1 bedeuten,
 R^{10} und R^{11} Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
 R^{12} Wasserstoff bedeutet,
 50 R^{13} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,
 R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 ha-
 ben und mit dieser gleich oder verschieden sind
 55 oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$ be-
 deuten,
 worin
 g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

R¹⁷ und R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

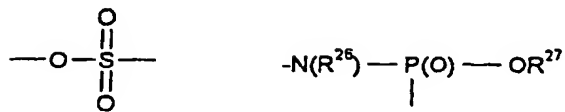
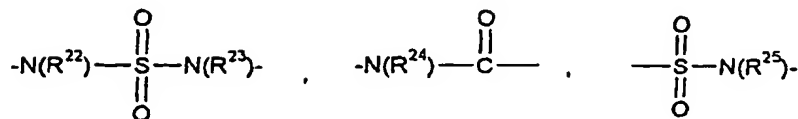
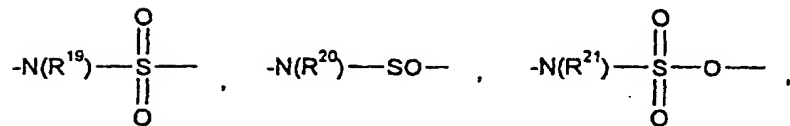


bilden,

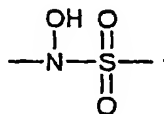
R¹⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



oder



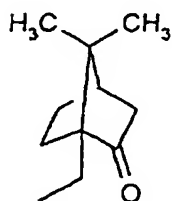
steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,
und
worin

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten.

oder

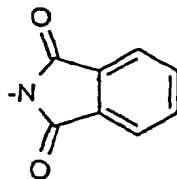
R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,



oder Morpholin steht,
oder

für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl oder (C_2-C_8) -Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem (C₁-C₄)-Alkoxy, einem Rest der Formel



R²⁸ und R²⁹ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

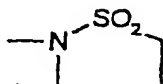
EP 0 966 436 B1

Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹, worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten,

oder

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,
und deren Salze,
zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

[0011] Außerdem betrifft die Erfindung.

[0012] Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher R¹, A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben, mit der Ausnahme von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen

R¹ für Naphth-1-yl steht, wobei die 3-Position des Naphth-1-yl-Rests gegebenenfalls mit Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist und die 4-Position des Naphth-1-yl-Rests gegebenenfalls mit Chlor oder Phenyl substituiert ist,

A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

G für 1,4-Phenylen, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, steht,

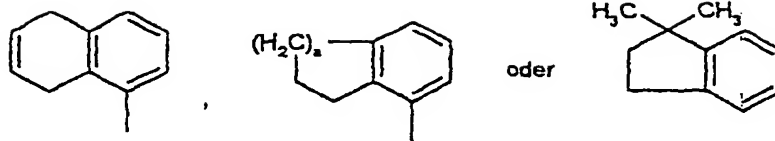
L für ein Sauerstoffatom steht, und

R² für Methyl steht,

und mit der Ausnahme von m-bis-(1-Naphthyloxy)benzol.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ für Naphthyl oder für einen Rest der Formel



steht,
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15 und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20 Halogen, Carboxyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵,
worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und
einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷
worin

30 R⁶ Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

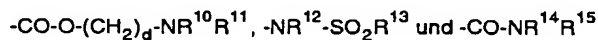
35 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -NH- steht,
worin

40 c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem bis drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

45 Hydroxy, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, sowie Gruppen der Formeln



worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

55 R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

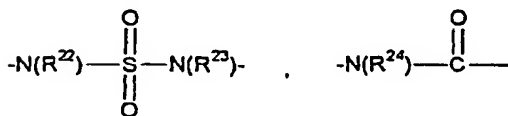
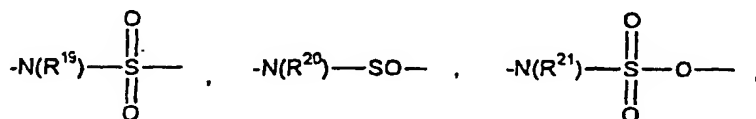
EP 0 966 436 B1

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

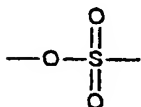
R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹⁴ und R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel -NH- enthalten kann,

L für einen Rest der Formel



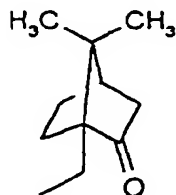
oder



steht,
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,
und worin R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R² für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert ist,

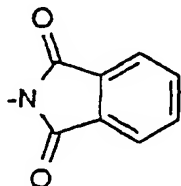
R² für den Rest der Formel



oder Morpholin steht,
oder

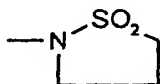
EP 0 966 436 B1

für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder
für (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy,
Azido oder durch einen Rest der Formel



oder -NR²⁸R²⁹ substituiert sind,
worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder
verschieden sind,
und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus
mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach
gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch eine
Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹ substituiert sein können,
worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl be-
deuten,

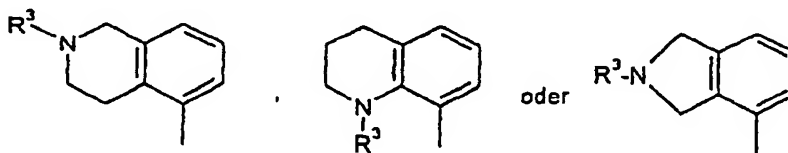
L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen, und deren Salze.

[0014] Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),
worin

R¹ für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Acylami-
no, Amino oder (C₁-C₆)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C₁-C₆)-Alkyl,
für einen Rest der Formel



steht,
worin

R³ (C₁-C₆)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom stehen,

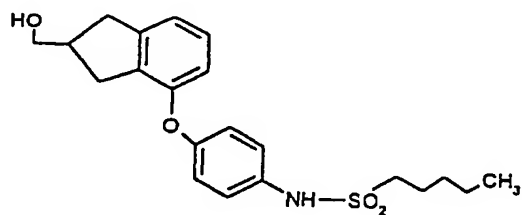
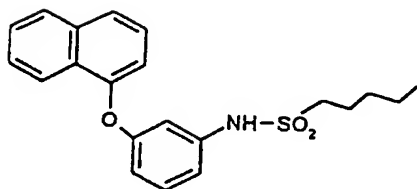
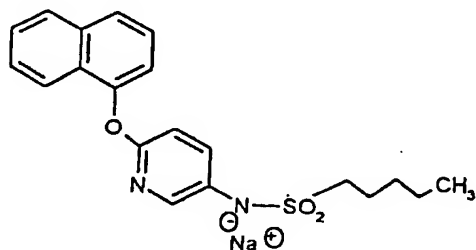
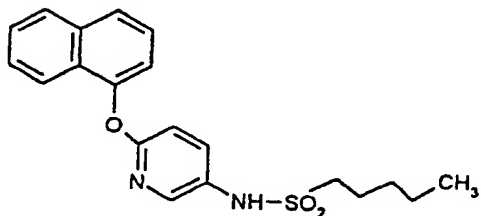
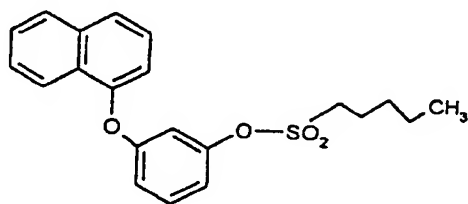
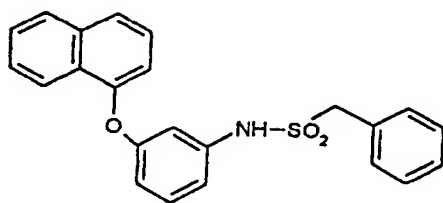
G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

L für einen Rest der Formel $\text{-NH-SO}_2\text{-}$ oder $\text{-O-SO}_2\text{-}$ steht und

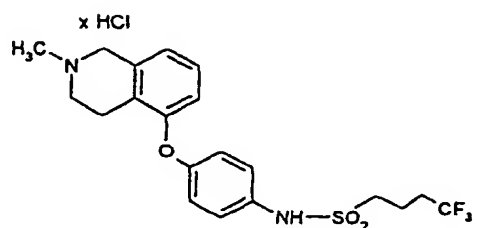
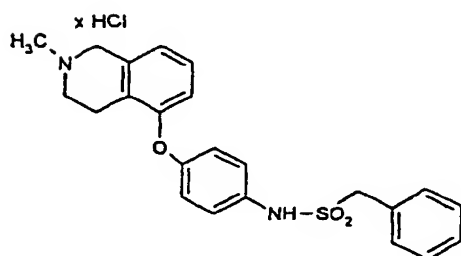
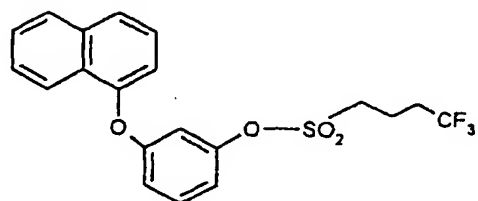
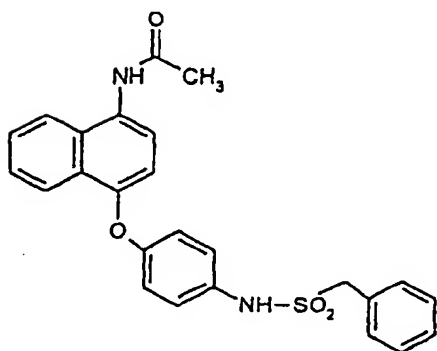
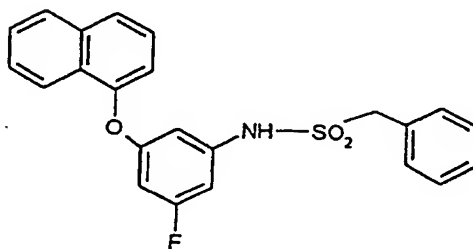
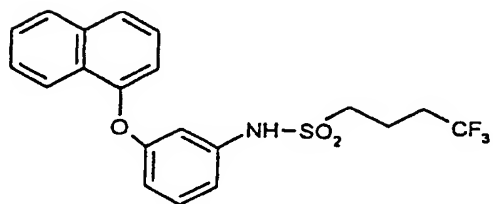
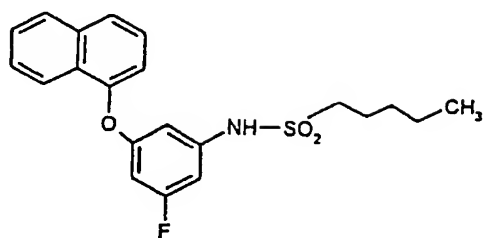
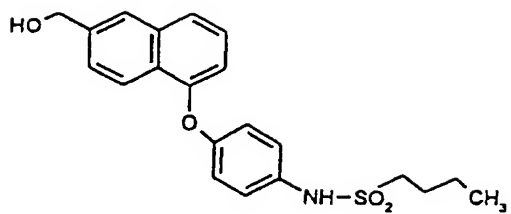
R² für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel $\text{-O-CH}_2\text{-CF}_3$ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können,

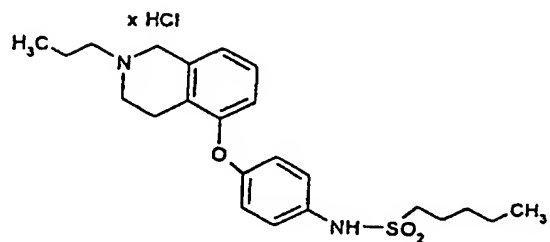
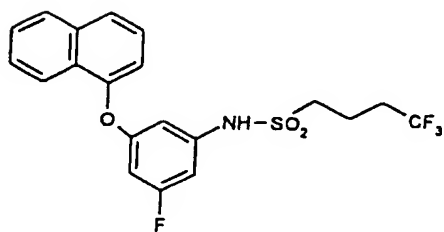
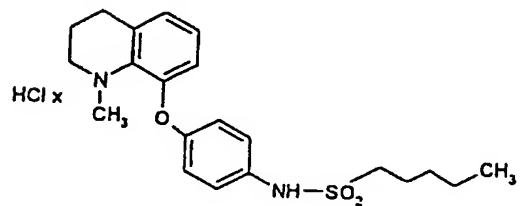
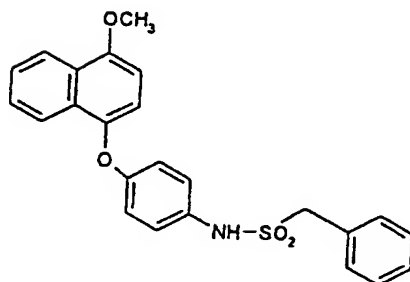
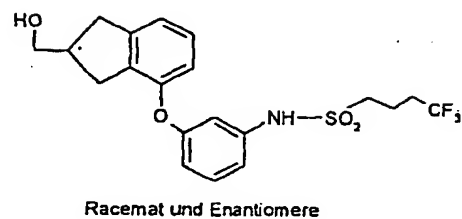
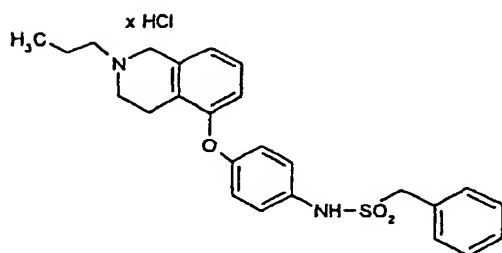
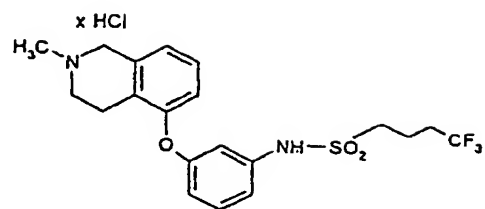
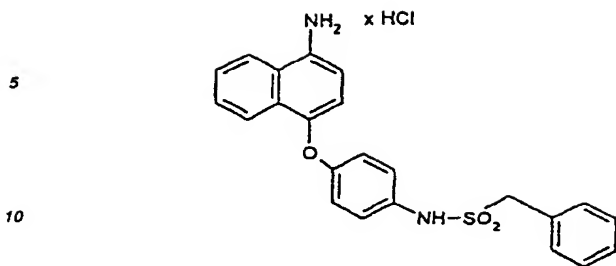
und deren Salze.

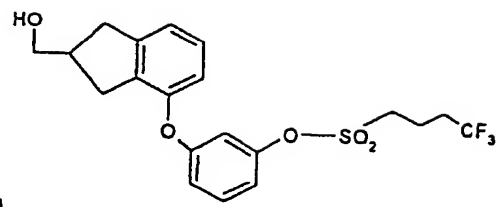
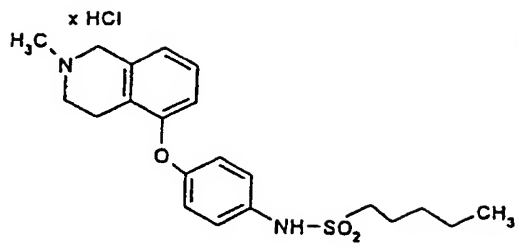
[0015] Insbesondere seien folgende ganz besonders bevorzugte Verbindungen genannt:



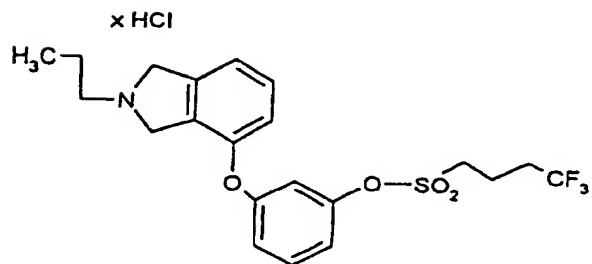
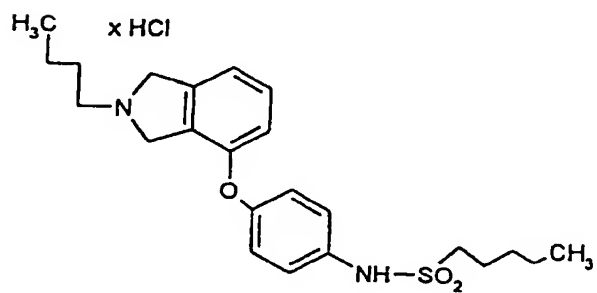
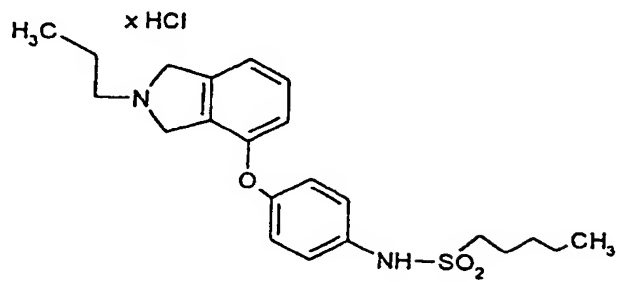
Racemat und Enantiomere





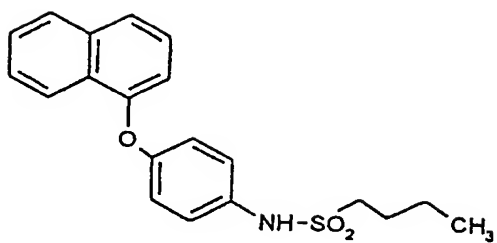


Racemat und Enantiomere



5

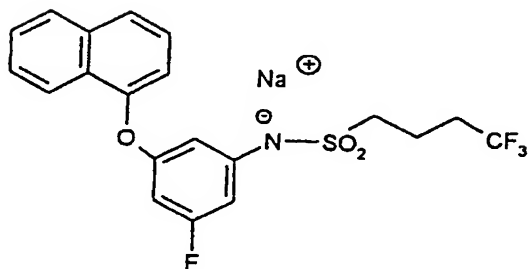
10



15

20

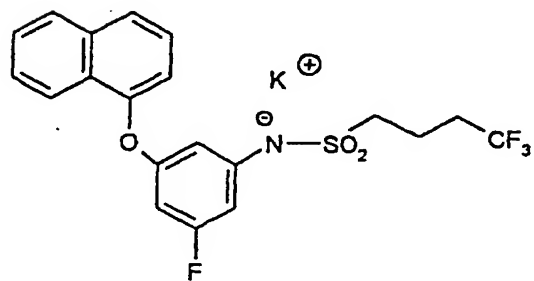
25



30

35

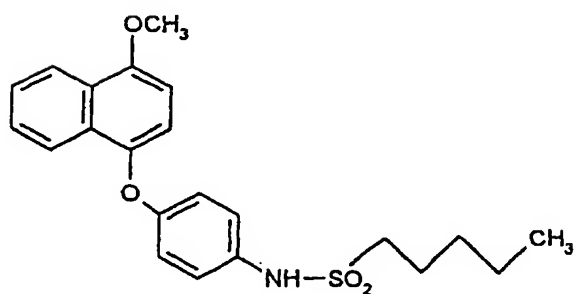
40

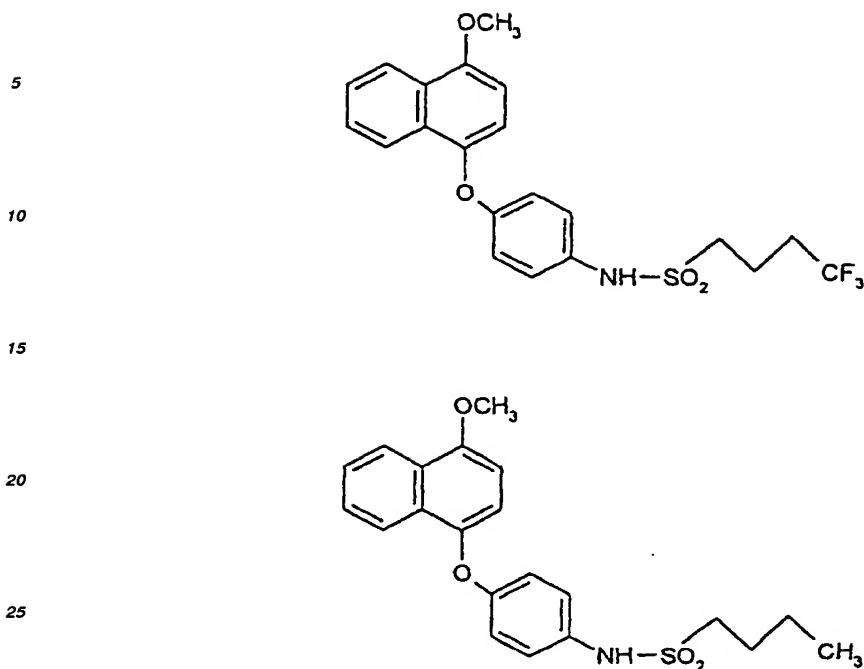


45

50

55





[0016] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

[0017] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

[0018] Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

[0019] Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

[0020] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

[0021] (C₁-C₁₂)-Alkyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

[0022] Bevorzugt ist (C₁-C₈)-Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z.B. Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl.

[0023] (C₂-C₁₂)-Alkenyl stehen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 6 und 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis 4 und 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 3 und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

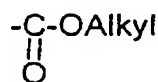
[0024] (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen

und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielsweise seien Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

[0025] (C₁-C₆)-AcyI steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ganz besonders bevorzugt sind beispielsweise Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

[0026] (C₁-C₆)-Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

[0027] (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

[0028] Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

[0029] (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

[0030] cyclo(C₄-C₇)AcyI steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl.

[0031] (C₆-C₁₀)-AryI steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

[0032] (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 13 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 3 bis 9 Fluoratomen.

[0033] (C₁-C₆)-partiell fluoriertes Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 5 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 3 Fluoratomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der durch Trifluormethyl substituiert ist.

[0034] Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

[0035] Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 5- bis 7-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Morpholinyl, Piperidyl und Piperazinyl.

[0036] Abgangsgruppen im Sinne der Erfindung sind Gruppen, die in einer nukleophilen Substitution durch ein Nukleophil ersetzt werden können (Streitwieser, A., Jr.; Heathcock, C.H. Organische Chemie, Verlag Chemie, 1980, S. 169ff.). Bevorzugte Abgangsgruppen sind Halogenide und Sulfonsäureester/-anhydride. Eine besonders bevorzugte Abgangsgruppe ist Chlorid.

[0037] (C₃-C₆)-Keton steht im Rahmen der Erfindung für ein gesättigtes oder ungesättigtes Keton mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Aceton, Butanon, But-1-en-3-on, But-1-in-3-on, Pentan-3-on, Pentan-2-on, Pent-1-en-3-on, Pent-1-in-3-on, Penta-1,4-dien-3-on, 3-Methylbutan-2-on, Cyclopropylmethylketon, Cyclopentan-2-on, Hexan-2-on, Hexan-3-on, Cyclohexanon, 2-Methylcyclopentan-2-on, 2-Ethylcyclobutan-2-on.

[0038] (C₁-C₆)-Aldehyd steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder ungesättigten Aldehyd mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Cyclopropylcarbaldehyd, But-2-enal, But-2-inal, Pentanal, Isopentanal, Pivaldehyd, Cyclobutylcarbaldehyd, 2-Methylcyclopropylcarbaldehyd, Pent-2-enal, Pent-4-enal, Hexanal, 2-Cyclobutylacetaldehyd.

[0039] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Er-

findung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

[0040] Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

R^1 , A, D, E und G oben angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder -N(R^{32})- steht und

R^{32} Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

R^{33} für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

Q für einen Rest der Formel -SO₂-, -SO-, -CO-, -P(O)(OR²⁷)- oder eine Einfachbindung steht, worin

R^{27} die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, Q und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

EP 0 966 436 B1

R¹, A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung hat und

T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



in welcher

R¹, A, D, E, G, M, T und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von Bzl-NEt₃⁺Cl⁻ und einer Base, umgesetzt werden
oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



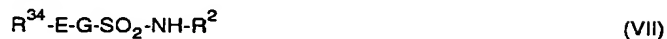
in welcher

R¹ und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder -N(R⁹)- steht und

R⁹ die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R³⁴ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

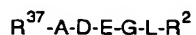


in welcher

R¹, A, D', E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,
oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

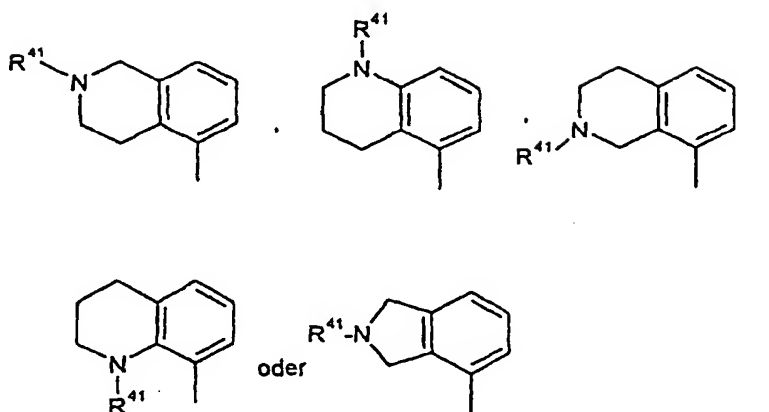


(Id)

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{37} für einen Rest der Formel



steht,
worin

R^{41} für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäure-methylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

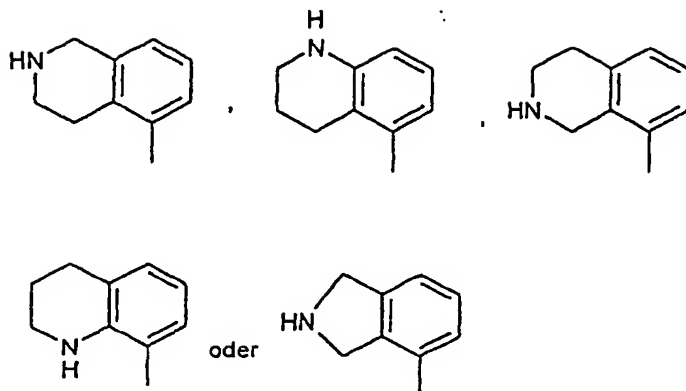


(Ie)

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{38} für einen Rest der Formel



in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

35 R³⁹ für (C₃-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

umgesetzt werden
oder

40 [F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



45 in welcher

R³ die oben genannte Bedeutung hat,

50 R³⁵ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

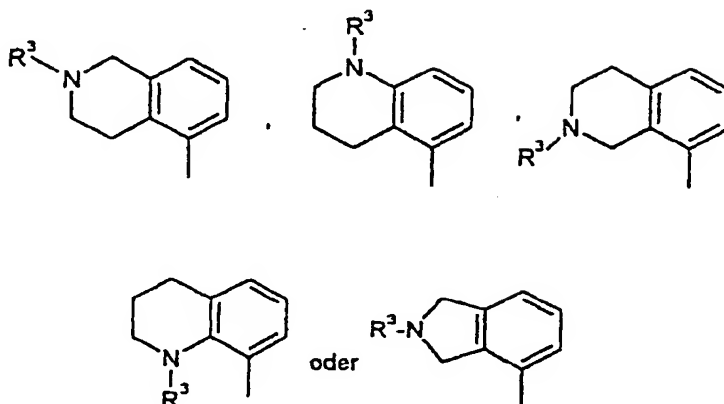
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)



in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R⁴⁰ für einen Rest der Formel

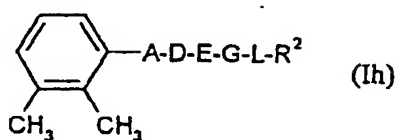


steht,
worin

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt werden,
oder

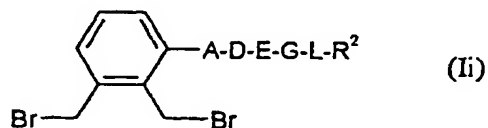
[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)



in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

EP 0 966 436 B1

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

übergeführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) oder (X)

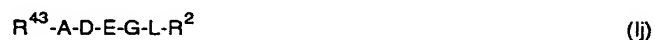


in welchen

R⁴² für (C₁-C₆)-Alkyl steht und

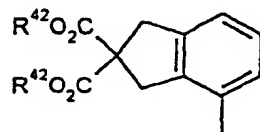
R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

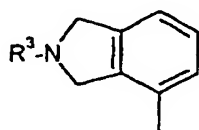


in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben genannte Bedeutung haben und
R⁴³ für



oder



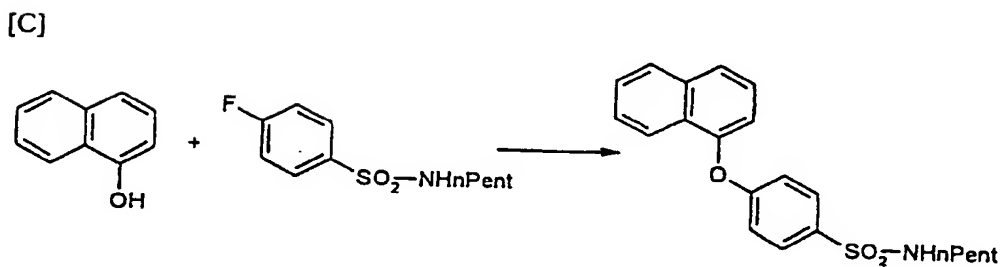
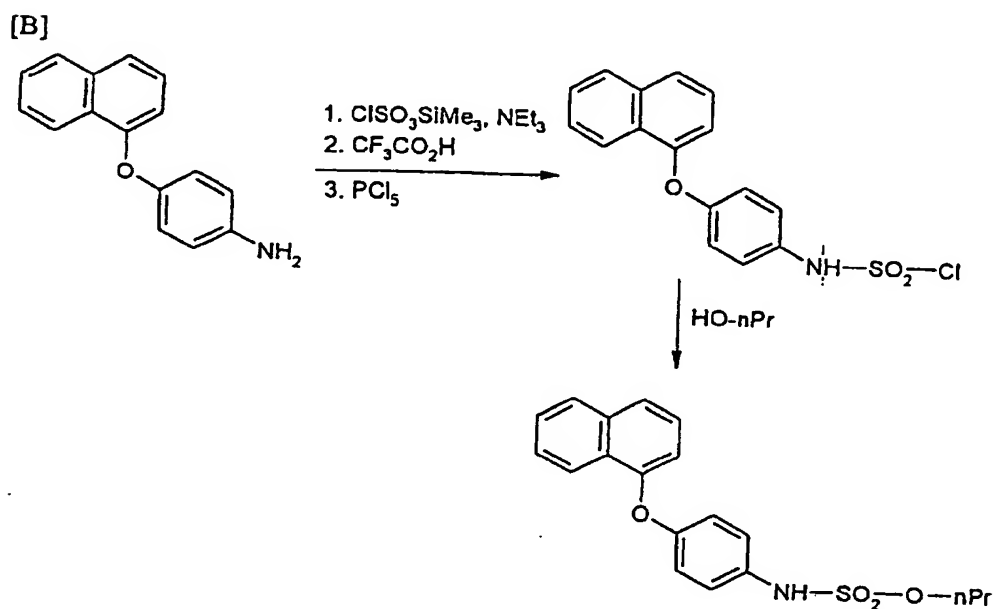
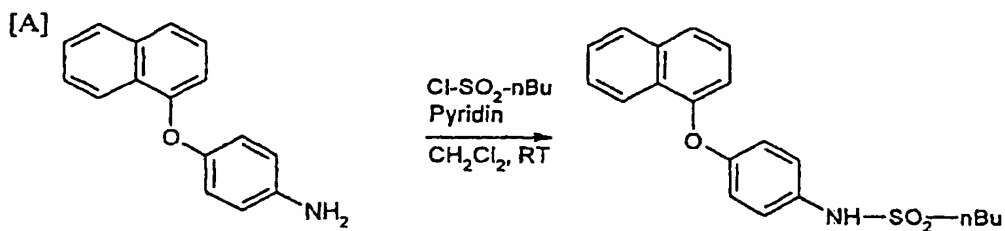
steht,
worin

R⁴² und R³ die oben genannte Bedeutung haben,

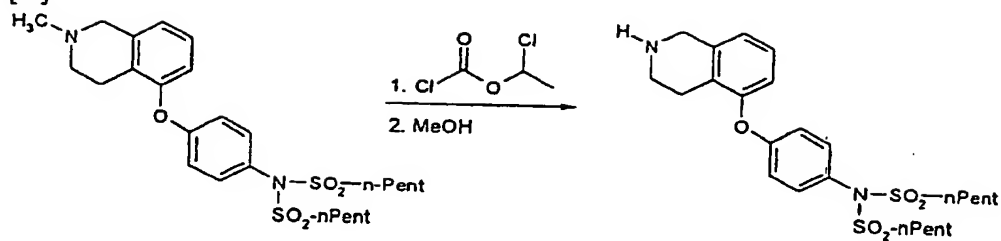
umgesetzt werden,
und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,
und im Fall D ist = -SO- oder -SO₂- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach

üblichen Methoden durchgeführt wird,
und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

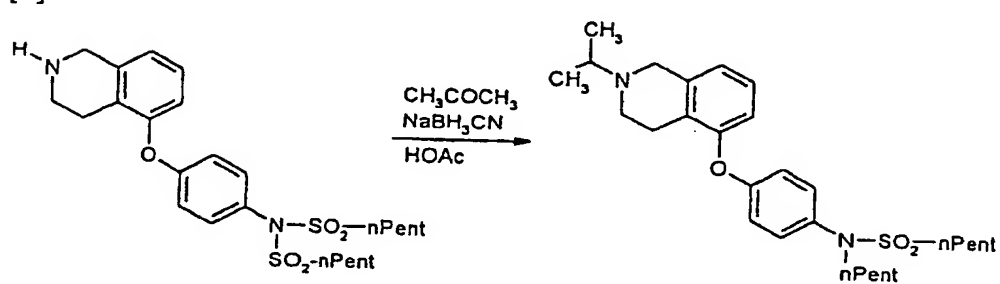
[0041] Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



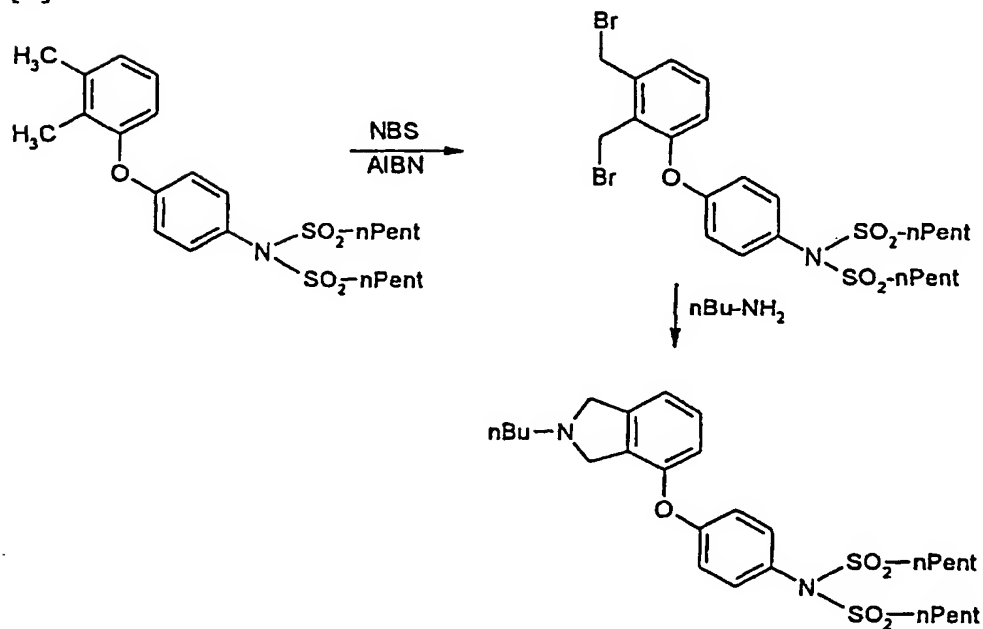
[D]



[E]



[G]



[0042] Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe

wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

5 [0043] Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

10 [0044] Als Basen eignen sich außerdem üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

15 [0045] In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

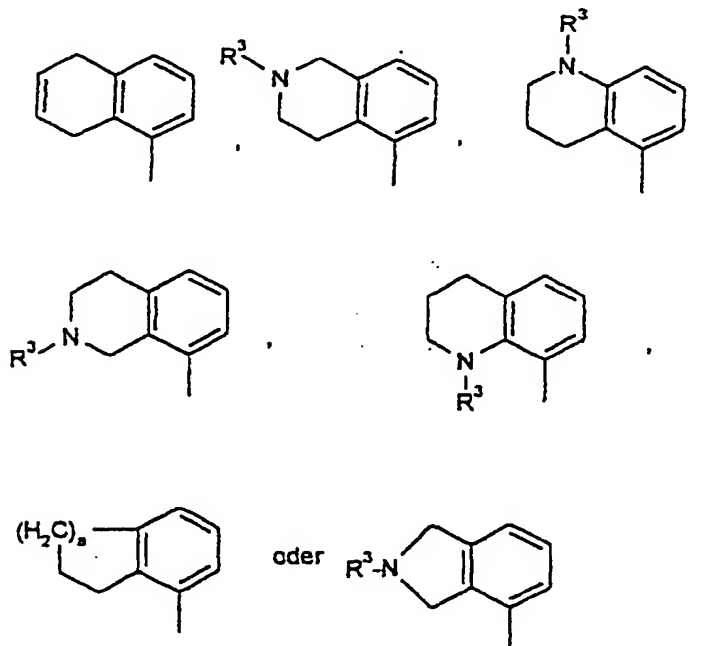
[0046] Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

[0047] Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

25 R¹ für einen Rest der Formel



EP 0 966 436 B1

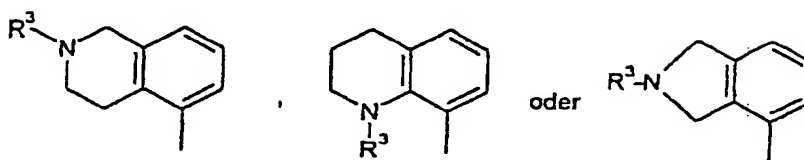
R³ Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls wie oben angegeben substituiert sind, und

A, D, E, G und M die oben angegebenen Bedeutungen haben.

[0048] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in welcher

R¹ für Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C₁-C₆)-Alkyl, oder für einen Rest der Formel



steht, worin

R³ (C₁-C₆)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

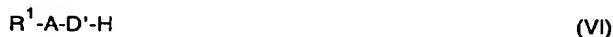
L für einen Rest der Formel -NH-SO₂-, oder -O-SO₂- steht,

R² für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel -O-CH₂-CF₃ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können, und

M für Sauerstoff oder -N(R³²)- steht, worin R³² Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist.

[0049] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R¹, A und D' die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

E und G die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{44} eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise $H_2/Pd/C$ in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C , gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)



in welcher

R^1 , A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)



in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^{36} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



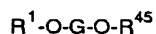
(XIII)

in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

R⁴⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)



(Ik)

in welcher

R¹, G und R⁴⁵ die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Bromwasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)



(IId)

reagiert werden
oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

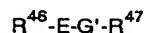


(VI)

in welcher

R¹, A und D' die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



(XIV)

in welcher

R⁴⁶ die für R³⁶ angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

E die oben genannte Bedeutung hat,

G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie im Anspruch 1 für G definiert substituiert sein kann und

R⁴⁷ für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



in welcher

R^1 , A, D', E, G' und R^{47} die oben genannte Bedeutung haben,

in Inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (IIe)



in welcher

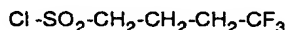
R^1 , A, D', E und G' die oben genannte Bedeutung haben,

transformiert wird.

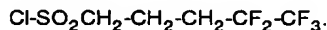
[0050] In DOS 1 942 264 wird die Herstellung von fluorierten Alkansulfonsäurechloriden beschrieben, in US 5 149 357 u.a. die Herstellung eines 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäureamids, ohne jedoch die Herstellung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids zu offenbaren.

[0051] Die fluorierten Sulfonsäurechloride wurden analog DOS 1 942 264 hergestellt.

[0052] Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formeln



oder



[0053] Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Trisethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

[0054] Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

[0055] Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

[0056] Die Basen werden in einer Menge von 1 - 20 Äquivalenten, bevorzugt von 2 bis 10 Äquivalenten, jeweils bezogen auf 1 Äquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln (X) und (XII) eingesetzt.

[0057] Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

[0058] Die Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis 140°C durchgeführt.

[0059] Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VIII), (IX), (X) und (XII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

[0060] Die Alkylierung zur Herstellung der Ammoniumverbindungen erfolgt im allgemeinen mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise Alkylhalogenide, Sulfonsäureester oder substituierte oder unsubstituierte Dialkyl- oder Diarylsulfate, vorzugsweise mit Methyljodid oder Dimethylsulfat.

[0061] Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C, vorzugsweise von 0°C bis +30°C und Normaldruck.

[0062] Überraschenderweise zeigen die neuen Arylsulfonamide und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

[0063] Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von neuronalen Schädigungen unterschiedlicher Ursache wie beispielsweise durch ischämischen, thromb- und/oder thrombembolischen, und hämorrhagischen Schlaganfall, Zuständen nach direkten und indirekten Verletzungen im Bereich des Gehirnes und des Schädels, ferner zur Behandlung und/oder Prävention von cerebralen Ischämien nach sämtlichen operativen Eingriffen am Gehirn oder peripheren Organen bzw. Körperteilen und damit einhergehenden oder vorausgehenden Zuständen krankhafter bzw. allergischer Natur, die primär und/oder sekundär zu einer neuronalen Schädigung führen können. Gleichfalls eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise während oder nach cerebralen Vasospasmen, Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und athero- und/oder arteriosklerotischer Veränderungen, zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression, neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimersche, Parkinsonsche oder Huntingtonsche Erkrankung, Multiple Sklerose, amyotrophische laterale Sklerose, Neurodegeneration durch akute und/oder chronische virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz.

[0064] Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzzuständen, Erbrechen, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

[0065] Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z.B. bei lokalen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z.B. primär chronische Polyarthritis, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z.B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z.B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z.B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z.B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z.B. Schmerz.

[0066] Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

CB1-Luciferase Reporter Gen Test

1. Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1

[0067] Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) isoliert und mittels reverser Transkriptase und Random-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min 94°C, 1x; 1 min 94°C; 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurde in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid- Rezeptors (Nature 1990, 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1 %igen Agarose-Gel in 1x TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1,5 kb). Dieses PCR-Produkt wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was einem Protein von 473 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRc/CMV (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Transfek-

tions-Experimente eingesetzt.

2. Stabile Transfektion der CHOluc9 Reporter Zellen

[0068] CHOluc9 Zellen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10 % foetales Kälberserum (FCS) enthielt. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7,5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurde pro 105 Zellen mit dem DOTAP Transfektions System zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektioniert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zelllinien, die den Cannabinoid-Rezeptor exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reporter-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfizierte und subklonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHO CB1 Reporter-Zelllinie

[0069] Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lyseagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10mM Tricin, 1,35mM MgSO₄, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

[0070] Zur Inaktivierung von G_i-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

[0071] Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

Aktivität im Ratten CB1-Rezeptor-Luciferase Rezeptorgen Test	
Beispiel	IC ₅₀ (nmol/l)
1	15
33	10
51	0,9
65	13
99	2,9

hCB2-Luciferase Reporter-Gen Test

[0072] CHOluc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:

[0073] Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5 % FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe

EP 0 966 436 B1

von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert (5 mM ATP, 1 mM Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Meßsystem (Hamamatsu) bestimmt.

[0074] Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Program GraphPad Prism™ berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen

[0075] Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

Affinität zum CB1-Rezeptor (Ratten Cortex Membranen)	
Beispiel	K _i (nmol/l)
1	590
33	420
51	41
65	250

Inhibition der Glutamat-Freisetzung

[0076] Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, vom restlichen Gewebe getrennt, in 350 µm dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 mM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz inkubiert und dann die Stimulation mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (GLDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1, Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

Hypothermie

1. Agonismus Prüfung:

[0077] Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen. Die Körpertemperatur wird 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

Ratten Hypothermie - Agonismus Prüfung	
Beispiel	ED _{0.1°C} ^{a)} [mg/kg]
1	1,0 ^{b)}
33	0,6 ^{b)}
51	0,1 ^{b)}
65	1,0 ^{b)}

a) Effektive Dosis für 1°C Körpertemperatur-Reduktion

b) Die Hypothermie wird durch Applikation des spezifischen CB1-Antagonisten SR 141716 A signifikant reduziert (siehe Methode "Antagonismus Prüfung")

(fortgesetzt)

Ratten Hypothermie - Agonismus Prüfung	
Beispiel	ED _{01°C} ^{a)} [mg/kg]
99	0,6 ^{b)}

a) Effektive Dosis für 1°C Körpertemperatur-Reduktion

b) Die Hypothermie wird durch Applikation des spezifischen CB1-Antagonisten SR 141716 A signifikant reduziert (siehe Methode "Antagonismus Prüfung")

2. Antagonismus Prüfung:

[0078] 60 Minuten vor Prüfsubstanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist *SR 141716A*, der Kontrollgruppe nur das Lösemittel (Solutol/0,9% NaCl) intra-peritoneal appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Applikation von *SR 141716A* via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere Vorgehen entspricht der Methode "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)

[0079] Unter Isofluran Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert mittels Elektrokoagulation diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen. Als Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während der Operation wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß und Abklingen der Narkose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v. i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße wird nach 7 Tagen bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten Auswertungssystems das Infarktvolumen bestimmt.

Wirksamkeit in dem Modell der permanenten focalen cerebralen Ischämie (MCA-O)		
Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	35	0,03 mg/kg/h ^{b)}
33	33	0,1 mg/kg ^{a)}
51	24	0,1 mg/kg ^{a)}
65	37 (47)	0,03 mg/kg/h ^{b)} (0,01 mg/kg/h)

a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion

b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden nach der Okklusion

Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)

[0080] Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.).

[0081] Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

Wirksamkeit in dem Modell "Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)"		
Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	54 (84)	0,1 mg/kg ^{a)} (1,0 mg/kg ^{a)})
33	42	0,1 mg/kg ^{a)}

a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion

(fortgesetzt)

Wirksamkeit in dem Modell "Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)"		
Beispiel	% Reduktion des Infarkt volumens	Dosis
51	54	0,01 mg/kg/h ^{b)}
65	53 (65)	0,1 mg/kg ^{a)} (0,3 mg/kg/h ^{b)})

a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion

b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden post-Trauma

[0082] Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

[0083] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiernmitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

[0084] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

[0085] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0086] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Verwendete Abkürzungen

[0087]

Me = CH₃
 Et = C₂H₅
 nPr = n-(CH₂)₂CH₃
 nBu = n-(CH₂)₃CH₃
 nPent = n-(CH₂)₄CH₃
 nHex = n-(CH₂)₅CH₃
 nOkt = n-(CH₂)₇CH₃
 PE = Petrolether
 Tol = Toluol
 EE = Essigester
 Et₂O = Diethylether

Lösemittel

[0088]

I	PE : Et ₂ O 10:1	
II	PE : Et ₂ O 5:1	
III	PE : Dichlormethan 5:1	
IV	Tol : EE 10:1	
V	Cyclohexan : Dichlormethan 5:1	

EP 0 966 436 B1

(fortgesetzt)

5	VI	Tol : EE 5:1	
	VII	Tol : EE 1:1	
	VIII	Tol : EE 5:3	
	IX	PE : Dichlormethan 1:1	
	X	Tol : EE20:1	
	XI	PE : EE 5:1	
10	XII	Tol : EE 8:1	
	XIII	EE : Aceton20:1	
	XIV	PE : EE10:1	
	XV	Dichlormethan : Ameisensäure40:1	
	XVI	Tol : EE 3:1	
15	XVII	Dichlormethan : Et ₂ O10:1	
	XVIII	Tol : EE 1:2	
	XIX	EE : Aceton20:3	
	XX	EE : Aceton 10:1	
20	XXI	Dichlormethan : Ameisensäure 10:1	
	XXII	Tol : EE : Ameisensäure10:1:0,05	
	XXIII	Dichlormethan : Methanol : konz.NH ₃ 10:1:0,5	
	XXIV	Dichlormethan : Ethanol20:1	
	XXV	Dichlormethan : Methanol10:1	
25	XXVI	Dichlormethan : Methanol5:1	
	XXVII	Tol : EE2:1	
	XXVIII	Hexan : EE4:1	
	XXIX	Tol : EE15:1	
	XXX	Toluol	
30	XXXI	Toluol : EE30:1	
	XXXII	Dichlormethan : Methanol19:1	
	XXXIII	Dichlormethan : Methanol9:	
	XXXIV	Dichlormethan : Methanol4:1	
35	XXXV	Essigester	
	XXXVI	Cyclohexan : Essigester3:1	
	XXXVII	Cyclohexan : Essigester : Methanol 10:2:1	
	XXXVIII	n-Hexan : Essigester	2:1
	XXXIX	Dichlormethan : Methanol	3:1
40	XL	Essigester : Methanol	4:1
	XLI	Dichlormethan : Methanol	95:5
	XLII	EE : Isooctan	1:1
	XLIII	EE : Cyclohexan	8:2
45	XLIV	EE : Cyclohexan	3:7
	XLV	Dichlormethan : Methanol : Triethylamin	9:1:0,1
	XLVI	Dichlormethan : Methanol	98 : 2

Methoden der Massenspektroskopie

50

[0089]

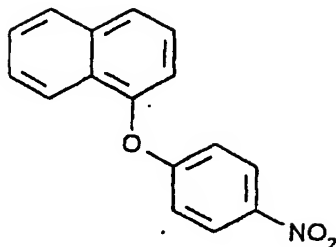
55

- A EI
- B DCI, NH₃
- C ESI
- D FAB
- E DCI, Isobutan

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1 A**

5 1-(Naphthyl-1-oxy)-4-nitrobenzol

[0090]



[0091] Eine Lösung von 1-Naphthol (102 g, 0,709 mol) in DMF (800 ml) wird mit K_2CO_3 (97,9 g, 0,709 mol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 4-Fluor-1-nitrobenzol (100 g, 0,709 mol) in DMF (200 ml) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat (600 ml) versetzt. Nach Filtration wird der größte Teil des Lösemittels im Vakuum abdestilliert. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit wenig Ethylacetat gewaschen und i.V. getrocknet.

Ausbeute: 107 g

Durch weiteres Eindampfen der Mutterlauge werden zusätzlich noch 25 g Produkt erhalten.

Gesamtausbeute: 132 g (69% d.Th.)


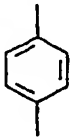
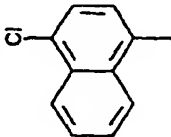
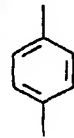
Smp.: 143°C

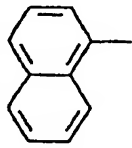
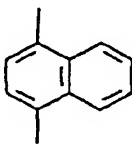
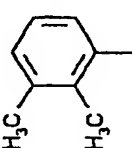
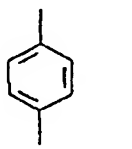
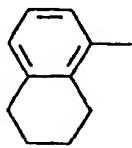
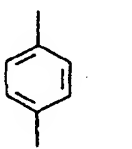
MS (EI): m/z 265 (M)

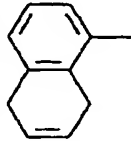
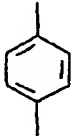
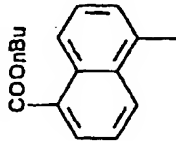
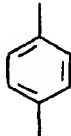
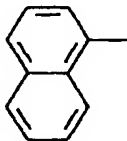
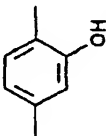
[0092] In Analogie zu Beispiel 1A werden die in der Tabelle I dargestellten Verbindungen hergestellt:

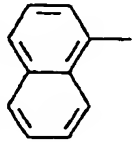
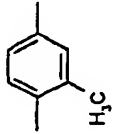
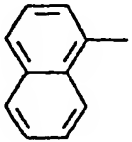
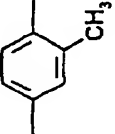
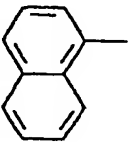
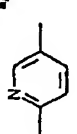
Tabelle I:

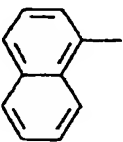
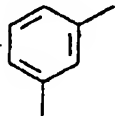
R¹-D-G-NO₂

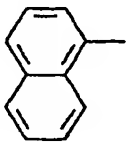
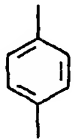
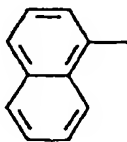
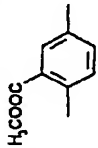
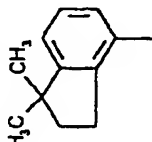
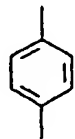
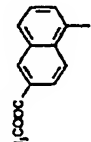
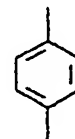
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
2 A		O		53	102-3	0,59 (I)	283 (M+NH ₄) (B)
3 A		O		67	82-83	0,56 (I)	317 (M+NH ₄) (B)

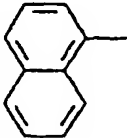
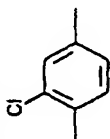
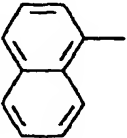
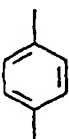
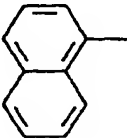
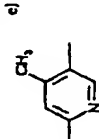
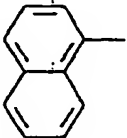
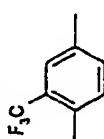
Bip.-Nr.	R ^I	D	C	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
4 A		O		55	93-95	0,62 (II)	333 (M+NH ₄) (B)
5 A		O		30	77	0,17 (III)	261 (M+NH ₄) (B)
6 A		O		37	81	0,21 (III)	287 (M+NH ₄) (B)

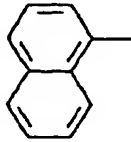
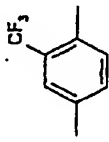
Bsp.-Nr.	R ⁱ	D	C	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
7 A		O		82	60-62	0,85 (IV)	285 (M+NH ₄) (B)
8 A		O		92	80-81	0,89 (V)	383 (M+NH ₄) (B)
9 A		O		11	94	0,15 (V)	299 (M+NH ₄) (B)

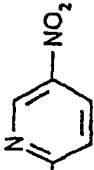
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
10 A		O		86	-	0,23 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
11 A		O		58	73	0,19 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
12 A		O		77	89	0,7 (VI)	267 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
13 A ^{b)}		O		26		0,90 (1V)	283 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
16 A		S ²⁾		64	83	0,51 (IX)	299 (M+NH ₄) (B)
17 A		O		90	144	0,72 (IV)	341 (M+NH ₄) (B)
18 A		O		55	70	0,86 (IV)	301 (M+NH ₄) (B)
19 A ⁶⁾		O		76	125-6	0,80 (VI)	311 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ⁱ	D	G	Ausbeute (%ad.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
20 A		O		95	86	0,30 (III)	317 (M+NH ₄) (B)
21 A ^{d1}		NH		72	169-71	0,58 (IV)	282 (M+NH ₄) (B)
22 A		O		80	68	0,76 (X)	281 (M+H) (B)
23 A		O		98		0,89 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ⁱ	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
24 A		O		95	106-8	0,89 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)

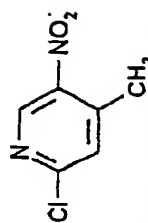
a) Ausgangsmaterial: 

b) Reaktion bei 140°C

c) Ausgangsmaterial 1-Thionaphthol

d) Reaktion von 1-Aminonaphthalin und 4-Fluor-1-nitrobenzol analog J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1988, 1331.

e) Ausgangsmaterial:

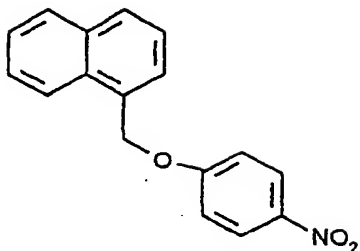


f) Ausgangsmaterial 1-Hydroxy-6-methoxycarbonylnaphthalin, hergestellt nach J. Chem. Soc. 1923, 123, 1649 und nachfolgender Veresterung

Beispiel 25 A

1-(Naphthyl-1-methoxy)-4-nitrobenzol

[0093]



[0094] Eine Lösung von 4-Nitrophenol (15,7 g; 113 mmol) in DMF (300 ml) wird mit K_2CO_3 (30,8 g, 223 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 1-Naphthylmethylbromid (25,0 g; 113 mmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Ethylacetat (600 ml) und Wasser (250 ml) aufgenommen. Nach Filtration werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ethylacetat (3 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum weitgehend eingeeengt. Ausgefallenes Rohprodukt wird abgesaugt, in Essigester / Petrolether verrührt, erneut abgesaugt und getrocknet. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 / Methanol.

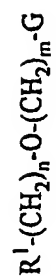
Ausbeute: 15,7 g (50% d.Th.)


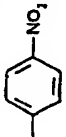
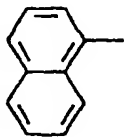
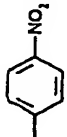
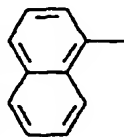
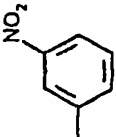
Smp.: 145-146°C

MS (DCI, NH_3): $m/z = 297$ ($M+NH_4$) $R_f = 0,83$ (IV)

[0095] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 25 A werden die in Tabelle II aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle II:



Bsp.-Nr.	R ¹	n	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
26 A		1	0		93	151-2	0,86 (X)	297 (M+NH ₄) (B)
27 AI		0	1		29	137-9	0,70 (IV)	297 (M+NH ₄) (B)
28 A		0	1		82	68-72	0,82 (IV)	297 (M+NH ₄) (B)

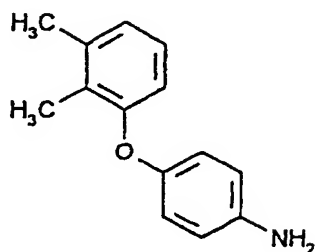
Reduktion der Nitrogruppen der Beispiele 1 A - 29 A

Methode A

Beispiel 29 A

1-Amino-4-(2,3-dimethylphenyl-1-oxy)benzol

[0096]



[0097] Eine Suspension von Beispiel 5 A (13,5 g, 55,6 mmol) und 10% Palladium auf Aktivkohle (1,45 g) in Methanol (132 ml) wird unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach tropfenweise Zugabe von Hydrazin-Hydrat (5,4 ml, 111 mmol) wird noch 2 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert, mit Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,33 (IV)

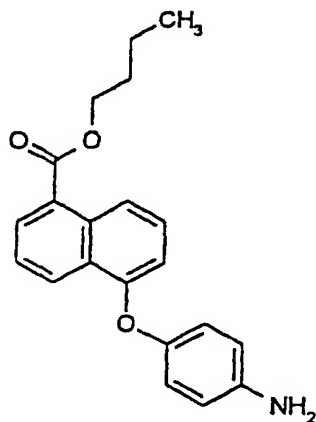
MS (DCI, NH₃): m/z = 231 (M+NH₄)

Methode B

Beispiel 30 A

5-(4-Aminophenyl-1-oxy)-naphthalin-1-carbonsäure-n-butylester

[0098]



EP 0 966 436 B1

[0099] Eine Lösung von Beispiel 8 A (10,96 g, 30,0 mmol) in THF (100 ml) wird mit 10% Palladium auf Aktivkohle (0,25 g) versetzt und 5 h bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit THF gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 8,38 g (83% d.Th.)

Smp.: 104-105°C

$R_f = 0,31$ (IV)

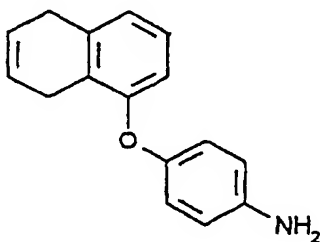
MS (ESI): $m/z = 336$ (M+H)

Methode C

Beispiel 31 A

1-Amino-4-(5,8-dihydro-naphthyl-1-oxy)benzol

[0100]



[0101] Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 7 A (10,7 g; 40,0 mmol) in Eisessig (380 ml) und Wasser (80 ml) tropft man eine 15%ige Lösung von Titan-(III)-chlorid in 10% Salzsäure (212 ml, 243 mmol) und läßt über Nacht rühren. Die Lösemittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat / Wasser aufgenommen. Durch Zugabe von 3 N Natronlauge wird pH 9-10 eingestellt und nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase 3 x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden 2 x mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Toluol / Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,1 g (22% d.Th.)



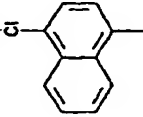
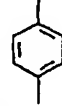
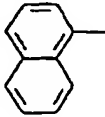
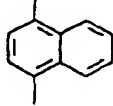
$R_f = 0,25$ (X)

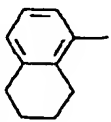
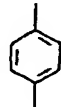

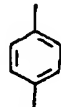
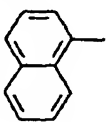
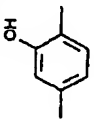
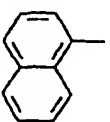
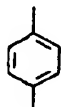
MS (DCI, NH_3): $m/z = 238$ (M+H)

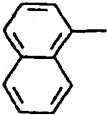
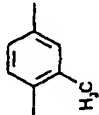
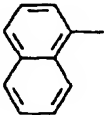
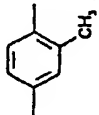
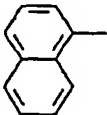
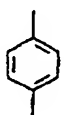
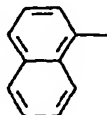
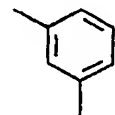
[0102] In Analogie zu den Beispielen 29 A - 31 A werden die in Tabelle III aufgeführten Beispiele hergestellt:

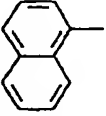

Tabelle III

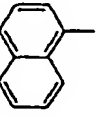
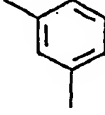


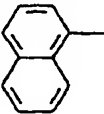
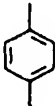
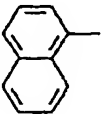
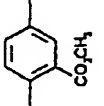
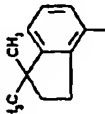
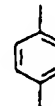
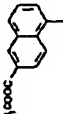
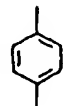
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
32 A	A		0	O	0		86	115-7	0,14 (II)	253 (M+NH ₄) (B)
33 A	A		0	O	0		45		0,33 (IV)	287 (M+NH ₄) (B)
34 A	A		0	O	0		71	107-8	0,39 (IV)	303 (M+NH ₄) (B)

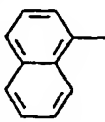
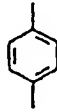
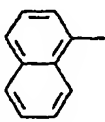
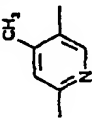
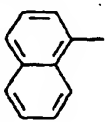
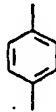
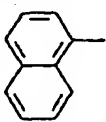
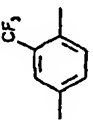
Bsp.-Nr.	Methode	R ⁱ	n	D	m	C	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
35 A	A		0	0	0		91	.	0,33 (IV)	257 (M+NH ₄) (B)
36 A	B		1	0	0		97	135	0,23 (VI)	267 (M+NH ₄) (B)
37 A	A		0	0	0		85	134	0,16 (IV)	252 (M+H) (B)
38 A	B		1	0	0		85	.	0,15 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)

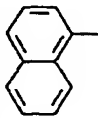
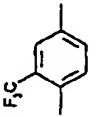
Bsp.-Nr.	Methode	R ^I	n	D	m	C	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
39 A	A		0	0	0		77	-	0,31 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
40 A	A		0	0	0		99	-	0,35 (XII)	267 (M+NH ₄) (B)
41 A	B		0	0	1		99	-	0,30 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
42 A	B		0	0	1		99	-	0,38 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
43 A	A		0	0	0		79	87-88	0,41 (VII)	237 (M+H) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
45 A	A		0	0	0		71	-	0,59 (IV)	236 (M+H) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
47 A	A		0	S	0		16	81	0,17 (IX)	251 (M) (A)
48 A	B		0	O	0		99	-	0,23 (IV)	316 (M+Na) (C)
49 A	A		0	O	0		92	-	0,56 (VII)	253 (M) (A)
50 A	B		0	O	0		98	-	0,17 (VI)	293 (M) (B)

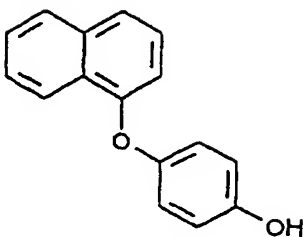
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
51 A	A		0	0	0		89	56	0,33 (IV)	236 (M+H) (C)
52 A	A		0	0	0		58	131	0,36 (VII)	251 (M+H) (B)
53 A	A		0	NH	0		82	73-75	0,51 (IV)	235 (M+H) (B)
54 A	B		0	0	0		87	-	0,66 (IV)	304 (M+H) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
55 A	B		0	0	0		97	-	0,66 (IV)	303 (M) (Λ)

Beispiel 56 A

4-(Naphthyl-1-oxy)phenol

[0103]



[0104] Zur Suspension der Verbindung aus 51 A (25,8 g; 110 mmol) in 50%iger wäßriger H_2SO_4 (400 ml) tropft man bei $0^\circ C$ eine Lösung von $NaNO_2$ (7,6 g; 110 mmol) in Wasser (45 ml) und läßt 10 Minuten nachrühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2,5 h auf $100^\circ C$ erwärmt und nach dem Abkühlen mit Dichlormethan (3×150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (1×100 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Ausbeute: 6,1g (24% d.Th.)

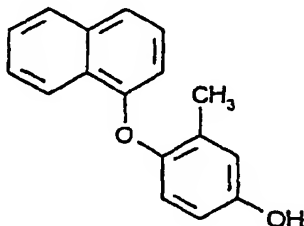
$R_f = 0,39$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 237$ (M+H)

Beispiel 57 A

3-Methyl-4-(naphthyl-1-oxy)phenol

[0105]



[0106] Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 56 A ausgehend von Beispiel 39 A (5,0 g; 20 mmol).

Ausbeute: 2,1 g (42% d.Th.)

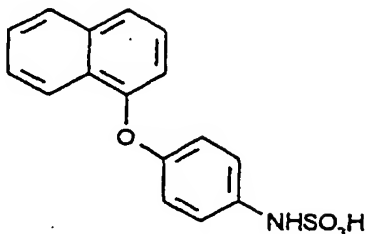
$R_f = 0,36$ (IV)

MS (DCI, NH_3): 251 (M+H)

Beispiel 58 A

[4-(Naphthyl-1-oxy)phenyl]aminosulfonsäure

[0107]



[0108] Zur Lösung von Chlortrimethylsilan (6,93 g; 63,8 mmol) in Cyclohexan tropft man bei 5°C unter Argon Triethylamin (6,44 g; 63,8 mmol) zu und läßt 1 h bei Eiskühlung rühren. Die Verbindung aus Beispiel 51 A (15,0 g; 63,8 mmol) wird in Cyclohexan (350 ml) heiß gelöst und bei 5°C zur Lösung von Chlortrimethylsilan / Triethylamin getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und ausgefallenes Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert. Man wäscht mit Cyclohexan nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan (120 ml) aufgenommen und unter Argon bei -15°C über einen Zeitraum von 40 min tropft man Chlorsulfonsäure(trimethylsilyl)ester (12,0 g; 63,8 mmol) zu. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei -15°C gerührt, anschließend unter Argon filtriert, bei -15°C tropfenweise mit Trifluoressigsäure (7,3 g; 63,8 mmol) versetzt und noch 3 h bei -15°C nachgerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5,6 g (28% d.Th.)

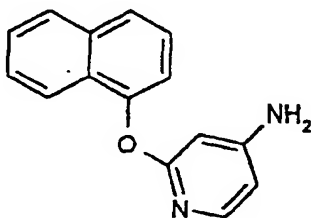
Smp.: 220°C

MS (FAB): $m/z = 316$ (M+H)

Beispiel 59 A

4-Amino-2-(naphthyl-2-oxy)-pyridin

[0109]



[0110] Eine Suspension von 4-Amino-2-chlorpyridin (4,20 g; 32,7 mmol), 1-Naphthol (7,06 g; 49,0 mmol) und Kaliumcarbonat (6,77 g; 49,0 mmol) in Pyridin (50 ml) wird zum Rückfluß erhitzt, mit Kupfer-(II)-oxid (5,8 g; 73,5 mmol) versetzt, und noch 18 Stunden bei Rückflußtemperatur nachgerührt.

Anschließend wird Pyridin i. Vak. abkondensiert, der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethanphasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

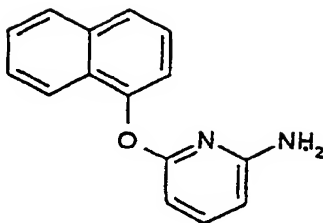
Ausbeute: 4,63 g (60 % der Theorie)

Smp: 156°C
 $R_f = 0,12$ (VI)
 MS (CDCl₃, NH₃): $m/z = 237$ (M+H)

Beispiel 60 A

6-Amino-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin

[0111]



[0112] In Analogie zu Beispiel 59 A wurden 6-Amino-2-chlorpyridin (6,60 g; 51,3 mmol) und 1-Naphthol (11,1 g; 77,0 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 4,04 g (33 % der Theorie)

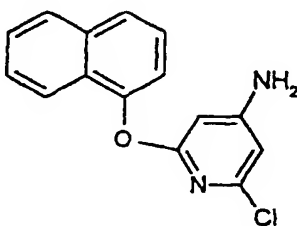
$R_f = 0,59$ (IV)

MS (ESI): $m/z = 237$ (M+H)

Beispiele 61 A und 62 A

4-Amino-2-Chlor-6-(naphthyl-1-oxy)pyridin (Beispiel 61 A)

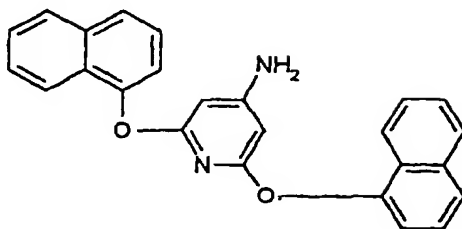
[0113]



EP 0 966 436 B1

4-Amino-2,6-[bis(naphthyl)-1-oxy]pyridin (Beispiel 62 A)

[0114]



[0115] In Analogie zu Beispiel 59 A wurden 4-Amino-2,6-dichlorpyridin (4,96g; 30,4 mmol) und 1-Naphthol (6,58g; 45,6mmol) umgesetzt.

[0116] Ausbeute: (Beispiel 61 A): 0,14 g (1,8% d.Th.)

Smp.: 174°C

R_f = 0,37 (IV)

MS (DCI/NH₃): m/z = 271 (M+H)

[0117] Ausbeute: (Beispiel 62 A): 3,59 g (44% d.Th.)

Smp.: 169°C

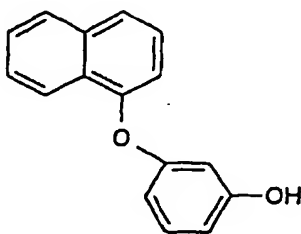
R_f = 0,48 (IV)

MS (DCI/NH₃): m/z = 379 (M+H)

Beispiel 63 A

3-(Naphthyl-1-oxy)phenol

[0118]



[0119] Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiel 56 A ausgehend von Beispiel 45 A (9,40 g; 40,0mmol).

Ausbeute: 3,08 g (33% d.Th.)

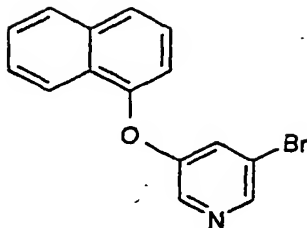
R_f = 0,41 (CH₂Cl₂)

MS (DCI/NH₃): m/z = 237 (M+H)

Beispiel 64 A

3-Brom-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin

[0120]



[0121] 3,5-Dibrompyridin (24,9 g; 105 mmol), 1-Naphthol (15,1 g; 105 mmol) und Kaliumcarbonat (21,8 g; 158 mmol) werden in Pyridin (200 ml) unter Argon vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluß erhitzt, nach 15 min bei Kupfer-(II)-oxid (0,8 g; 10 mmol) versetzt und anschließend weitere 10 h zum Rückfluß erhitzt.

[0122] Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, und nach erneuter Filtration wird die Dichlormethan-Lösung mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Essigester (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Diethylether / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,9 g (10 % d.Th.)

Smp.: 59-61°C

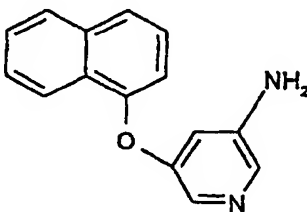
$R_f = 0,54$ (IV)

MS (DCI/NH_3): $m/z = 300, 302$ (M+H)

Beispiel 65 A

3-Amino-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin

[0123]



[0124] In Kaliumamid [26,4 mmol, hergestellt aus Kalium, (1,03 g) und kat. Mengen FeCl_3] in flüssigem Ammoniak (50 ml) wird bei -33°C eine Lösung des Beispiels 64 A (1,98 g; 6,6 mmol) in THF (15 ml) getropft.

[0125] Nach 10 min wird NH_4Cl (2,0 g) zugegeben und man läßt den Ammoniak abdampfen. Der Rückstand wird mit einer konz. wäßrigen NH_4Cl -Lösung (25 ml) und Wasser (25 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (5 x 25 ml). Die vereinten org. Phasen werden mit Wasser (1 x 25. ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,40 g (90 % d.Th.)

Smp.: 91-92°C

$R_f = 0,22$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 237$ (M+H)

EP 0 966 436 B1

[0126] In Analogie zu Beispiel 1 A werden die in der Tabelle IV dargestellten Verbindungen hergestellt:

5

10

15

20

25

30

35

40

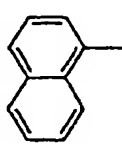
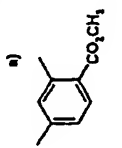
45

50

55

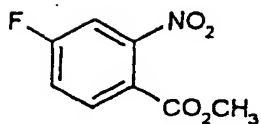
Tabelle IV:

 R^1 -D-G-NO₂

Ex.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
66 A		O	 n)	85		0,53 (XXIX)	341 (M+NH ₄) (B)

Beispiel 81 A

4-Fluoro-2-nitrobenzoesäuremethylester

[0127]

[0128] Thionylchlorid (31,5 ml; 0,432 mol) wurde bei 0°C langsam zu einer Lösung von 4-Fluoro-2-nitrobenzoesäure (16,0 g; 86,4 mmol) in Methanol (240 ml) getropft. Nach Aufwärmen auf RT, Rühren über Nacht und 4h Kochen unter Rückfluß wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und zwischen Essigester und Kaliumhydrogencarbonatlösung verteilt. Trocknen und Einengen der organischen Phase ergaben gelbes Öl.

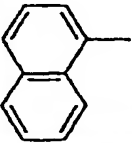
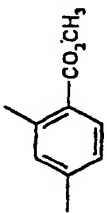
Ausbeute: 15,7 g (85 % d.Th.)

 $R_f = 0,53$ (XXIX)MS (EI): $m/z = 199$ (M)

[0129] In Analogie zu den Beispielen 29 A (Methode A) und 30 A (Methode B) werden die in Tabelle V aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle V:

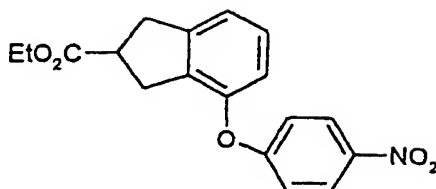
R¹-O-G-NH₂

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (% d. Th.)	Smpt. (°C)	R _f	MS (m/z)
82 A	B			84	-	0,49 (IV)	294 (M+H) (B)

Beispiel 97 A

4-(2-Ethoxycarbonylindan-4-oxy)-1-nitrobenzol

[0130]



[0131] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 A ausgehend von 4-Fluor-1-nitrobenzol (3,76 g; 26,7 mmol) und 4-Hydroxy-indan-2-carbonsäureethylester (5,50 g; 26,7 mmol; EP 425 946).
Ausbeute: 0,70 g (7,5 % d.Th.)

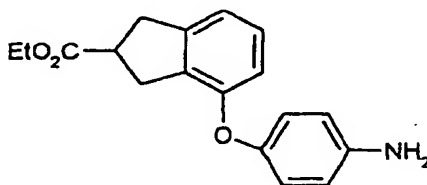
$R_f = 0,37$ (X)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 345$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 98 A

4-(2-Ethoxycarbonylindan-4-oxy)-anilin

[0132]



[0133] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30 A ausgehend von Beispiel 97 A (0,70 g; 2,14 mmol).

Ausbeute: 0,616 g (94 % d.Th.)

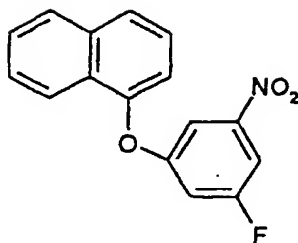
$R_f = 0,12$ (XXXI)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 315$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 99 A

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-nitrobenzol

[0134]



[0135] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiel 13 A ausgehend von 1-Naphthol (13,59 g; 94,3 mmol) und 3,5-Difluornitrobenzol (15,00 g; 94,3 mmol).

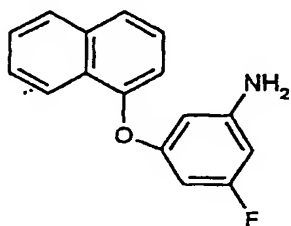
Ausbeute: 17,9 g (67 % d.Th.)

 $R_f = 0,32$ (III)MS (DCI, NH_3): $m/z = 425$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)**Beispiele 100 A und 101 A**

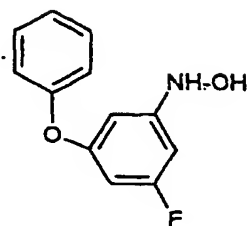
3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-anilin (Beispiel 100 A)

N-[3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-phenyl]hydroxylamin (Beispiel 101 A)

[0136]



Beispiel 100 A



Beispiel 101 A

[0137] Eine Lösung des Beispiels 99A in Methanol (200 ml) und THF (15 ml) wird mit Palladium, 10 % auf Aktivkohle (0,2 g) versetzt und bei 1 atm bis zur Aufnahme von 1,8 l Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

[0138] Ausbeute (Beispiel 100 A): 3,92 g (44 % d.Th.)

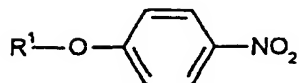
 $R_f = 0,55$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 254$ ($\text{M} + \text{H}$)

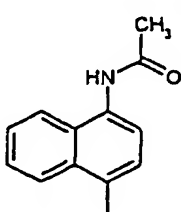
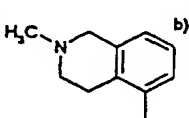
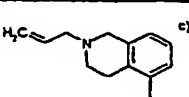
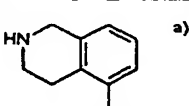
[0139] Ausbeute (Beispiel 101 A): 5,2 g (47 % d.Th.)

 $R_f = 0,33$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 270$ ($\text{M} + \text{H}$)

[0140] In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1A werden die in Tabelle VI aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle VI



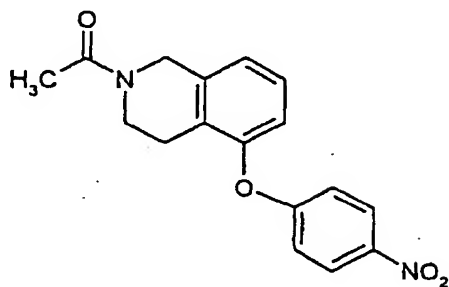
Bsp.-Nr.	R ¹	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
102 A		84	205	0,34 (XVI)	321 (M-H) (C)
103 A	 b)	74	80	0,17 (XXXV)	285 (M+H) (C)
104 A	 c)	99	-	0,80 (VII)	311 (M+H) (C)
105 A	 a)	74	215	-	269 (M-H) (C)

- a) ausgehend von 2-Acetyl-1,2,3,4H-Tetrahydroisochinolin-5-ol
 b) ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydroisochinolin-5-ol, das nach Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 270 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde
 c) ausgehend von N-Allyl-1,2,3,4H-tetrahydroisochinolin-5-ol, das nach DOS 3329098 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde

Beispiel 106 A

1-(2-Acetyl-1,2,3,4H-tetrahydroisochinolin-5-oxy)-4-nitrobenzol

[0141]



[0142] Eine Lösung von Beispiel 105 A (12 g; 45 mmol), Acetanhydrid (4,3 ml; 45 mmol) und Pyridin (3,6 ml; 45 mmol) in Dichlormethan wurde 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf RT wurde der Reaktionsansatz auf Eis gegeben, viermal mit Wasser gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan / Petrolether umkristallisiert.

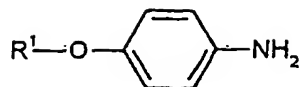
Ausbeute: 11,1 g (79% d.Th.)

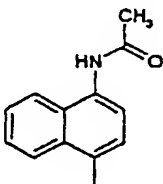
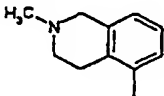
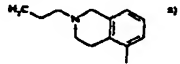
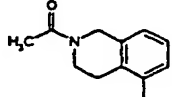
Smp.: 137°C

MS (ESI): m/z = 313 (M+H)

[0143] In Analogie zur Herstellung von Beispiel 29 A (Methode A) und Beispiel 30 A (Methode B) wurden die in der Tabelle VII aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle VII



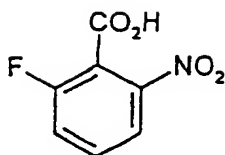
Bsp.-Nr.	R ¹	Methode	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
107 A		A	61	173	0,21 (VII)	-
108 A		A	98	-	0,13 (XXXV)	-
109 A		B	74	-	0,13 (VIII)	283 (M+H) (C)
110 A		B	86	97-98	0,23 (XXVII)	283 (M+H) (C)

a) ausgehend von Beispiel 104 A

Beispiel 111 A

2-Fluoro-6-nitrobenzoesäure

[0144]



[0145] In Analogie zu Kaminski et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 2047 wurde Beispiel 111 A hergestellt.

[0146] Ausbeute: 70 % d.Th.

Fp.: 149-51°C

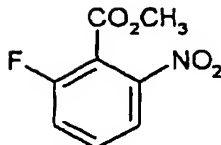
$R_f = 0,35$ (XXXIX)

MS 185 (M) (A)

Beispiel 112 A

2-Fluoro-6-nitrobenzoesäuremethylester

[0147]



[0148] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 81 A wurde Beispiel 112 A hergestellt.

[0149] Ausbeute: 93 % d.Th.

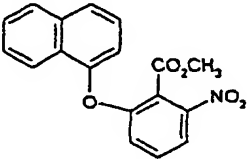
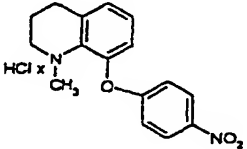
Fp: 60-1°C

$R_f = 0,83$ (XXVII)

MS 199 (M) (A)

[0150] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1A wurden die Beispiele der Tabelle VIII hergestellt.

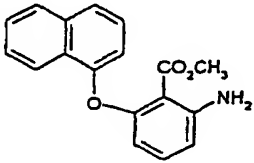
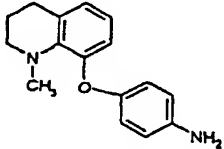
Tabelle VIII

Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
113 A		20	Öl	0,61 (IV)	346 (M+NO ₂) (C)
114 A ^{a)}		48		0.76 (XXXVIII)	285 (M-Cl) (C)

a) nach Herstellung des Hydrochlorids durch Behandlung des freien Amins mit 1N HCl/Ether; ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydrochinolin-8-ol, das nach DOS 750339 aus Chinolin-8-ol hergestellt wurde

[0151] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 30A wurden die Beispiele der Tabelle IX hergestellt.

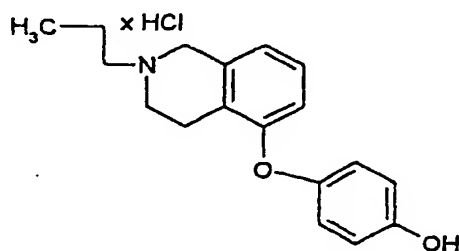
Tabelle IX

Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
115 A		71	Öl	0,42 (VI)	294 (M+H) (C)
116 A		12	Öl	0,6 (XXXVIII)	455 (M+H) (C)

Beispiel 117 A

2-Propyl-5-(4-hydroxyphenoxy)-[1,2,3,4H]-Tetrahydroisochinolin

[0152]



[0153] In Analogie zu Beispiel 56 A und Fällung mit 1N HCl/Ether wurde Beispiel 117 A hergestellt.

[0154] Ausbeute: 47 % d.Th.

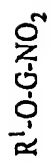
Fp: 239-40°C

R_f = 0,58 (XL)

MS 284 (M+H) (C)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 A wurden die in der Tabelle X aufgeführten Beispiele hergestellt.

Tabelle X



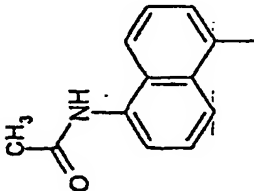
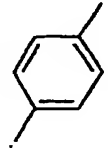
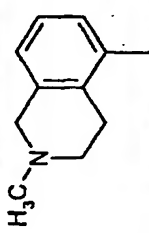
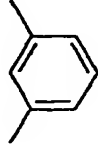
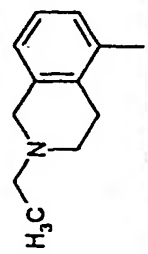
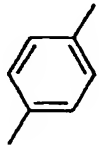
Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
119 A			78,8	0,19 (VII)	215	321 (M-1) (APCI)

Tabelle X: (Fortsetzung)

Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
120 A ^{a)}			72	0,67 (XXXIII)	211	324 (M+H) (E)
121 A ^{b)}			54	0,38 (XLI)	199	280 (A)
122 A			45,2	0,55 (X)	145-48°C	296 (M+H) (E)

Tabelle X: (Fortsetzung)

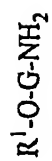
Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
123 A ^{a)}			24	0,48 (XXXIII)	112	285 (M+H) (E)
124 A			4,1	0,29 (XLI)		

a) Reaktion bei 140°C

b) nach Reaktion vollständige Acetylierung mit Acetanhydrid, Pyridin, RT.

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 29 A wurden die in der Tabelle XI aufgeführten Beispiele hergestellt.

Tabelle XI



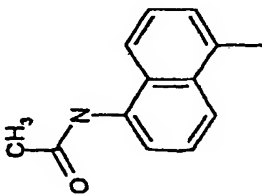
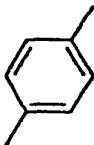
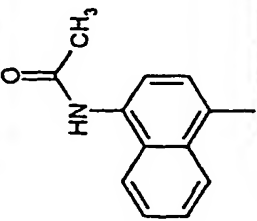
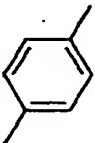
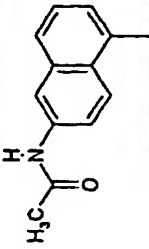
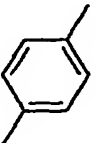
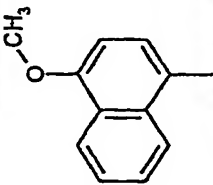
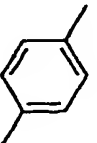
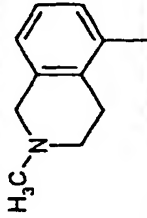
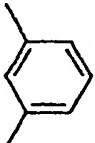
Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
126 A			100	0,11 (VII)	210	

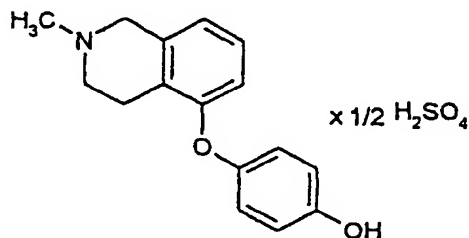
Tabelle XI: (Fortsetzung)

127 A			91	0,53 (XXXIV)	187	294
128 A			38	0,28 (XLI)		293 (M+H) (E)
129 A			97	0,32 (XLII)	109	266 (M+H) (E)
130 A			86	0,3 (XLI)	amorph	255 (M+H) (E)

Beispiel 131 A

4-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-phenol-semi-hydrosulfat

[0155]



[0156] Zu einer Suspension der Verbindung aus Beispiel 108 A (5 g, 19,7 mmol) in 20 %iger Schwefelsäure (200 g) wird eine 5 %ige wäßrige NaNO₂-Lösung (30 ml, 21,7 mmol) innerhalb von 60 min bei einer Temperatur von 3-4°C zugegeben. Anschließend wird überschüssiges Nitrit durch Zugabe von 200 mg Amidschwefelsäure zerstört und der Ansatz 4 h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 3°C abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Isopropanol gewaschen.

[0157] Ausbeute: 4,1 g (68 % d.Th.)

R_f = 0,28 (XXXIII)

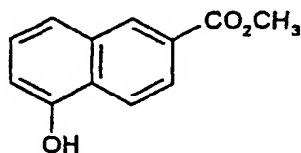
Smp.: 207°C

MS (DCI, Isobutan): m/z = 256 (M+H)

Beispiel 132 A

5-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester

[0158]



[0159] 5-Methoxy-2-naphthoesäure (49,7 g; 0,246 mol, J. Med. Chem. 1993, 36, 2485) in Eisessig (450 ml) und in 48 %iger wäßriger Bromwasserstoffsäure (450 ml) wird 15 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und nach Zugabe in Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert.

[0160] Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in MeOH (1,61) gelöst. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoff gesättigt (ca. 1 h), wobei sich die Reaktionsmischung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:Ethylacetat (20:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Dichlormethan/Petrolether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

[0161] Ausbeute: 31,5 g (63 % d. Th.)

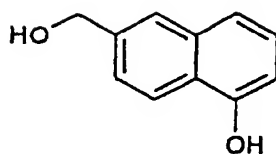
Smp.: 116-117°C

R_f = 0,33 (IV)MS (ESI): m/z = 220 (M + NH₄)

Beispiel 133 A

6-Hydroxymethyl-1-naphthol

[0162]



[0163] Zur Lösung des Beispiels 132 A (18,2 g; 90 mmol) in THF (500 ml) tropft man eine 1N Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF (112,5 ml; 112,5 mmol) bei 20-25°C. Nach 3 h versetzt man mit konz. wäßriger NH_4Cl -Lösung (250 ml) und extrahiert mit Ethylacetat (3x). Die vereinten organischen Phasen werden mit konz. wäßriger NH_4Cl -Lösung gewaschen (2x), getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

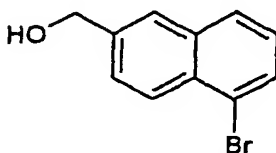
[0164] Ausbeute: 11,7 g (75 % d.Th.)

Smp.: 169-170°C

 $R_f = 0,22$ (Dichlormethan:Ethylacetat = 10:1)MS (DCI): $m/z = 192$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)**Beispiel 134 A**

1-Brom-6-hydroxymethyl-naphthalin

[0165]



[0166] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133 A ausgehend von 5-Brom-naphthalin-2-carbonsäuremethylester (104,7 g, 395 mmol; Aust. J. Chem. 1965, 18, 1351).

[0167] Ausbeute: 78,7 g (84 % d.Th.)

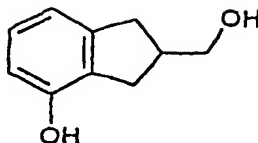
 $R_f = 0,52$ (VII)MS (DCI/ NH_3): $m/z = 254$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 135 A

4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-indan

5 [0168]

10



15

[0169] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133 A ausgehend von 4-Hydroxyindan-2-carbonsäureethylester (10,0 g; 48,5 mmol; EP 425 946).

[0170] Ausbeute: 7,0 g (84 % d.Th.)

Smp.: 101°C

20

$R_f = 0,33$ (VII)

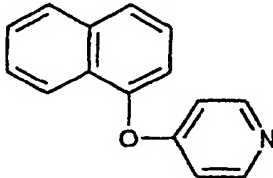
MS (DCI/NH₃): $m/z = 224$ (M+NH₄)

Beispiel 136 A

25 4-(1-Naphthyloxy)-pyridin

[0171]

30



35

[0172] Eine Suspension von 1-Naphthol (24,00 g; 166,5 mmol), 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid (24,97 g; 166,5 mmol) und Kaliumcarbonat (46,02 g; 332,9 mmol) wird in Pyridin (200 ml) mit Argon deoxygeniert. Anschließend wird Kupfer-(II)-oxid (26,48 g; 332,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluß unter Argon gerührt. Anschließend wird das Pyridin im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: EE (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

45

[0173] Ausbeute: 6,80 g (18 % d.Th.)

Smp.: 85-86°C

$R_f = 0,29$ (VII)

MS (DCI/NH₃): $m/z = 222$ (M+H)

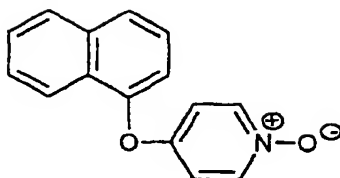
50

55

Beispiel 137 A

4-(1-Naphthyloxy)-pyridin-N-oxid

[0174]



[0175] Eine Lösung von Beispiel 136 A (6,62 g; 29,9 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wird mit m-Chlorperbenzoesäure, 80 %ig (7,10 g; 32,9 mmol), versetzt, 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 2 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird zweimal mit ges. wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Petrolether kristallisiert.

[0176] Ausbeute: 3,85 g (54 % d.Th.)

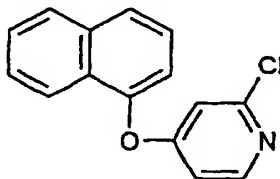
Smp.: 128°C

MS (ESI): m/z = 260 (M+Na)

Beispiel 138 A

2-Chlor-4-(1-naphthyloxy)-pyridin

[0177]



[0178] Eine Suspension von Beispiel 137 A (4,50 g; 19,0 mmol) in Phosphorylchlorid (50 ml) wird innerhalb von 1,5 h auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Phosphorylchlorid wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (5:1) chromatographiert.

[0179] Ausbeute: 2,99 g (60 % d.Th.)

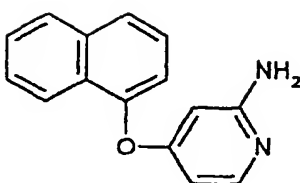
R_f = 0,58 (IV)

MS (ESI): m/z = 256 (M+H)

Beispiel 139 A

2-Amino-4-(1-naphthoxy)-pyridin

[0180]



[0181] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 65 A ausgehend von Beispiel 138 A (2,08 g; 8,13 mmol).

[0182] Ausbeute: 1,32 g (69 % d.Th.)

Smp.: 97-99°C

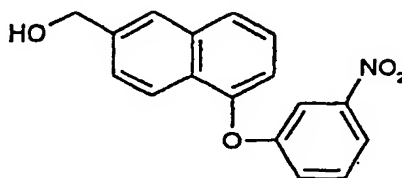
$R_f = 0,23$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 237$ (M+H)

Beispiel 140 A

1-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-2-oxy)-3-nitrobenzol

[0183]



[0184] Eine Lösung von Beispiel 133 A (9,40 g; 54,0 mmol) in DMF (200 ml) wird mit Kaliumcarbonat (7,50 g; 54,0 mmol) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3-Fluor-1-nitrobenzol (7,60 g; 54,0 mmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht unter Argon bei 155°C (Badtemperatur) gerührt. Anschließend wird das DMF im Vakuum abkondensiert, der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat (1:1) aufgenommen und filtriert. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit ges. wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan: EE (20:1) chromatographiert.

[0185] Ausbeute: 1,75 g (11 % d.Th.)

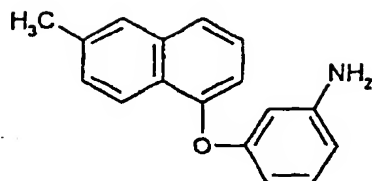
$R_f = 0,56$ (Dichlormethan:EE = 20:3)

MS (DC/ NH_3): $m/z = 313$ (M+ NH_4)

Beispiel 141 A

3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-anilin

[0186]



[0187] Eine Suspension des Beispiels 140 A (1,94 g; 6,60 mmol) und Palladium auf Aktivkohle, 10 %ig (0,6 g) in THF:MeOH (1:1, 50 ml) wird 3 h bei 3 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert.

[0188] Ausbeute: 1,05 g (64 % d.Th.)

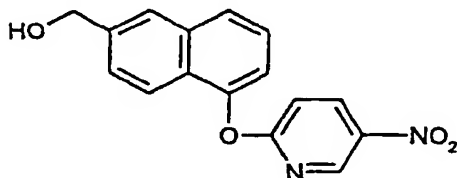
$R_f = 0,60$ (Dichlormethan)

MS (ESI): $m/z = 250$ (M+H)

Beispiel 142 A

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-nitro-pyridin

[0189]



[0190] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 12 A ausgehend von Beispiel 133 A (10,0 g; 57,4 mmol).

[0191] Ausbeute: 15,2 g (88 % d.Th.)

Smp.: 94°C

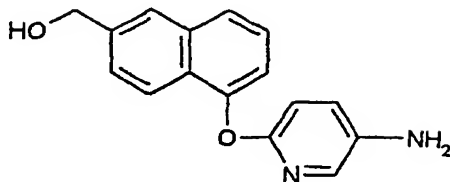
$R_f = 0,12$ (IV)

MS (ESI): $m/z = 297$ (M+H)

Beispiel 143 A

5-Amino-2-(6-hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-pyridin

[0192]



[0193] Eine Suspension des Beispiels 142 A (10,3 g; 34,8 mmol) und Platin auf Aktivkohle, 10 %ig (1,0 g) in THF (80 ml) wird 4 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeeengt.

[0194] Ausbeute: 9,2 g (89 % d.Th.)

Smp.: 163°C

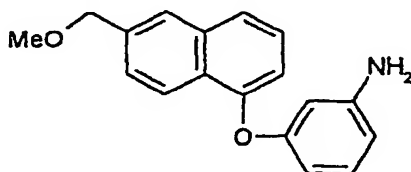
$R_f = 0,09$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 267$ (M+H)

Beispiel 144 A

3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-anilin

[0195]



[0196] Zu Natriumhydrid, 60 %ig in Paraffinöl (0,152 g; 3,80 mmol) in THF (5 ml) gibt man bei 50°C (Badtemperatur) Jodmethan (0,853 g; 6,01 mmol), tropft dann eine Lösung des Beispiels 140 A (0,901 g; 3,05 mmol) in THF (10 ml) innerhalb von 15 min zu und läßt noch 10 min bei 50°C rühren. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden zweimal mit ges. wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Das so erhaltene 1-(6-Methoxymethylnaphthyl-1-oxy)-3-nitrobenzol (0,43 g) wird ohne weitere Reinigung mit Platin auf Aktivkohle, 10 %ig (0,1 g) in THF (15 ml) 3 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:EE (20:1) chromatographiert.

[0197] Ausbeute: 0,070 g (7 % d.Th.)

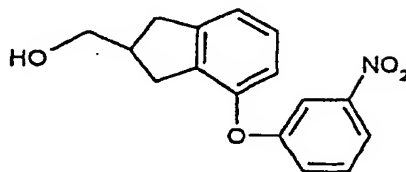
$R_f = 0,50$ (Dichlormethan:EE = 10:1)

MS (EI): $m/z = 279$ (M)

Beispiel 145 A

(R,S)-1-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-3-nitrobenzol

[0198]



[0199] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 140 A ausgehend von Beispiel 135 A (60,0 g; 365,4 mmol).

[0200] Ausbeute: 34,4 g (32 % d.Th.)

Smp.: 77-79°C

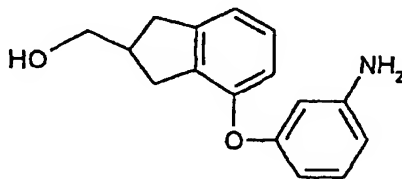
$R_f = 0,24$ (VI)

MS (ESI): $m/z = 286$ (M+H)

Beispiel 146 A

(R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-anilin

[0201]



[0202] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30 A ausgehend von Beispiel 145 A (4,45 g; 15,60 mmol).

[0203] Ausbeute: 3,93 g (97 % d.Th.), Öl

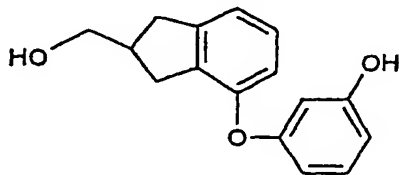
$R_f = 0,42$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 256$ (M+H)

Beispiel 147 A

(R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenol

[0204]



[0205] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 56 A ausgehend von Beispiel 146 A (3,07 g; 12,0 mmol).

[0206] Ausbeute: 1,17 g (38 % d.Th.)

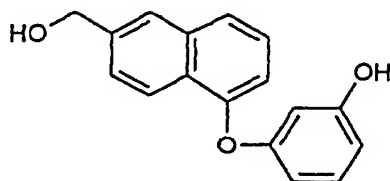
$R_f = 0,49$ (VII)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 274$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 148 A

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-phenol

[0207]



[0208] Eine Lösung des Beispiels 134 A (88,9 g; 375 mmol) und 3-Methoxyphenol (88,3 g; 651 mmol) in Pyridin (1000 ml) wird mit Kaliumcarbonat (89,9 g; 651 mmol) versetzt, mit Argon deoxygeniert und unter Argon auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (38,8 g; 488 mmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, erneut filtriert und das Filtrat wird dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:EE (5:2) chromatographiert. Das so erhaltene Gemisch von 3-(6-Hydroxymethylnaphthyl-1-oxy)-anisol ($R_f = 0,56$ (VII)), Beispiel 134 A ($R_f = 0,51$ (VII)) und 3-Methoxyphenol ($R_f = 0,6$ (VII)) im Verhältnis 49 %:32 %:5 % (HPLC) wird in N-Methylpyrrolidon (470 ml) vorgelegt, mit wasserfreiem Natriumsulfid (111,2 g; 1,42 mol) versetzt und 3 h bei 140°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 2N HCl (1000 ml) eingetragen und mit 20 %iger Salzsäure auf pH 2-3 gestellt. Die Mischung wird dann dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

[0209] Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:3) chromatographiert.

[0210] Ausbeute: 8,7 g (9 % d.Th.)

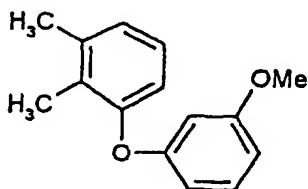
$R_f = 0,54$ (Tol:EE = 5:4)

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 284$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 149 A

3-(2,3-Dimethylphenyloxy)-anisol

[0211]



[0212] 2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol), 3-Methoxyphenol (107,3 g; 0,865 mol) und Kaliumcarbonat (119,5 g; 0,865 mol) werden unter Argon in Pyridin (350 ml) vorgelegt und auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (51,6 g; 0,648 mol) wird der Ansatz bei 140°C gerührt. Nach 15 h und 40 h wird nochmals 2,3-Dimethyl-

EP 0 966 436 B1

1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol nach 15 h und 66,0 g; 0,357 mol nach 40 h) zugegeben. Nach 64 h wird der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 5:1 chromatographiert.

[0213] Ausbeute: 94,9 g (36 % d.Th.)

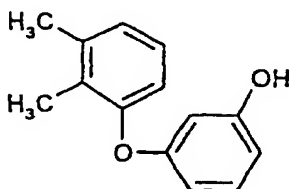
$R_f = 0,76$ (Toluol)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 246$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 150 A

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-phenol

[0214]



[0215] Beispiel 149 A (109,6 g; 480 mmol) wird in 48 % wäbrigem Bromwasserstoff (900 ml) und Essigsäure (1500 ml) vorgelegt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:1) chromatographiert.

[0216] Ausbeute: 86,5 g (83 % d.Th.)

$R_f = 0,15$ (Toluol)

MS (ESI): $m/z = 215$ ($\text{M} + \text{H}$)

Beispiel 151 A

Thiocyansäure-4,4,4-trifluorbutylester

[0217]



[0218] Eine gerührte Lösung von 4,4,4-Trifluorbutanol (35 g; 0,027 mol) und Triethylamin (28,3 g; 0,280 mol) in 200 ml Dichlormethan wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonsäurechlorid (32,1 g; 0,280 mol) in 100 ml Dichlormethan versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, dann auf Eis gegossen und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Es wurden 55 g rohes 4,4,4-Trifluorbutyl-methansulfonat als oranges Öl erhalten.

[0219] Das Mesylat (55 g) wurde mit Natriumthiocyanat (30,6 g; 0,30 mol) in Aceton (300 ml) 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Aufkonzentrieren unter vermindertem Druck wurden 41 g (89 % d.Th.) Thiocyansäure-4,4,4-trifluorbutylester als Öl erhalten.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3 ; CFCl_3) δ [ppm]: -66,3

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 2,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H)

[0220] Analog Beispiel 151A wurden die in der Tabelle XII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

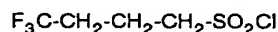
Tabelle XII

R ⁵¹ -CF ₂ -CR ⁴⁹ R ⁵⁰ -U-CH ₂ -CH ₂ -SCN					
Bsp.Nr.	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	Ausbeute [%]
152 A	O	H	H	F	91,5
153 A	O	CF ₃	H	F	94
154 A	CH ₂	F	F	F	93
155 A	-	Cl	F	Cl	55

Beispiel 156 A

4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid

[0221]



[0222] In eine Lösung von Beispiel 151 A (40 g; 0,236 mol) in wäßriger Essigsäure (150 ml Essigsäure und 70 ml Wasser) wurde bei 20 bis 40°C Chlor eingeleitet und der Fortschritt der Reaktion gaschromatografisch verfolgt. Als die Chlorierung vollständig war, wurde der Überschuß Chlor mittels Durchleitung eines Stickstoffstromes verdrängt, 200 ml Wasser zugefügt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, davon abfiltriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Man erhielt 44 g (89 % d.Th.) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid als gelbes Öl.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCI₃) δ [ppm]: -66,65 (t, J = 10 Hz)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 3,8 (m, 2H); 2,35 (m, 4H)

[0223] Analog Beispiel 156 A wurden die in Tabelle XIII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

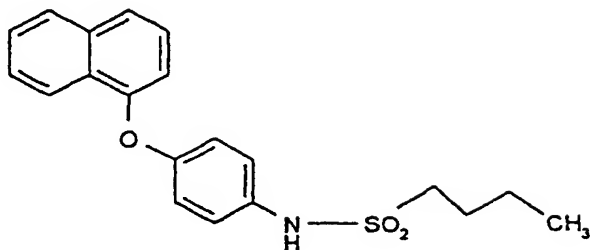
Tabelle XIII

R ⁵¹ -CF ₂ -CR ⁴⁹ R ⁵⁰ -U-CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -Cl						
Bsp. Nr.	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	NMR-Daten (CDCl ₃) ¹⁹ F: CFCI ₃ / ¹ H: TMS: δ [ppm]	Ausbeute [%]
157 A	O	H	H	F	-74,5 (t, 8Hz)/4,2 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)	87
158 A	O	CF ₃	H	F	-74,2/4,45 (m, 2H); 4,2 (m, 1H); 3,95 (m, 2H)	75
159 A	CH ₂	F	F	F	-74,2 (CF ₃); -118 (CF ₂)/ 3,8 (m, 2H); 2,4 (m, 4H)	91
160 A	-	Cl	F	Cl	-68,5 (2F); -120 (1F)	60

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1 (Methode A)**

5 1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0224]



[0225] Zur Lösung des Beispiels 51 A (17,0 g; 72,3 mmol) in Dichlormethan (300 ml) tropft man bei RT unter Argon eine Lösung von n-Butylsulfonylchlorid (9,5 ml; 72,0 mmol) in Dichlormethan (100 ml) und läßt 1 h bei RT rühren. Nach Zugabe von Pyridin (11,7 ml, 140 mmol) läßt man über Nacht bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird nacheinander gewaschen mit Wasser, 1 N Salzsäure (2x), Wasser (2x), getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird heiß aus Ethanol umkristallisiert und anschließend in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Aktivkohle wird filtriert, im Vakuum eingeeengt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 12,7 g (49% d.Th.)

Smp.: 108-109°C

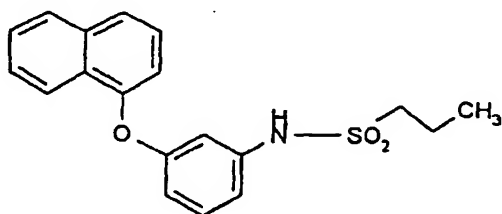
$R_f = 0,32$ (IV)

M_S (DCI, NH_3): $m/z = 373$ ($M + \text{NH}_4$)

Beispiele 2 und 3 (Methode B)

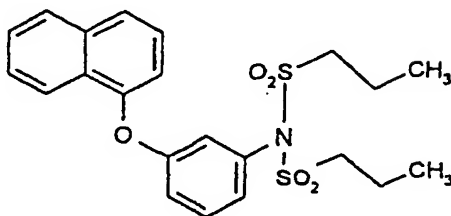
35 3-(Naphthyl-1-oxy)-1-N-(1-propylsulfonyl)-aminobenzol (Beispiel 2)

[0226]



3-(Naphthyl-1-oxy)-1-Bis-N-(1-propylsulfonyl)aminobenzol (Beispiel 3)

[0227]



[0228] Zur Lösung von Beispiel 45 A (353 mg; 1,50 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man bei RT unter Argon 1-Propansulfonylchlorid (224 mg; 1,57 mmol) und Triethylamin (304 mg; 3,00 mmol) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von Dichlormethan (40 ml) wird mit Wasser (50 ml), 2 N Salzsäure (2 x 50 ml), 5%ige Schwefelsäure (70 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : Ameisensäure (200:1) chromatographiert.

Ausbeute (Beispiel 2): 259 mg (51% d.Th.)

$R_f = 0,40$ (XV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 359$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Ausbeute (Beispiel 3): 111 mg (16% d.Th.)

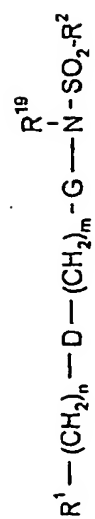
Smp.: 112°C









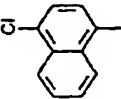

$R_f = 0,48$ (XV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 465$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

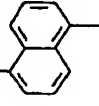

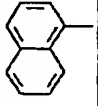

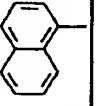

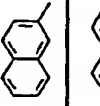

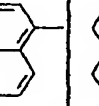

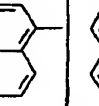

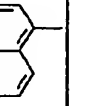


[0229] In Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 (Methode A) und der Beispiele 2 und 3 (Methode B) werden die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele hergestellt:

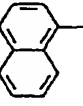

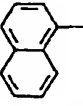

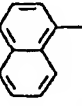


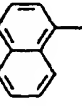

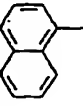

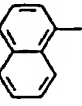


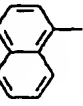

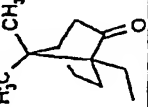
Tabelle I:

















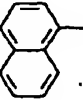

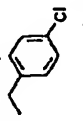
Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
4	A		0	O	0		H	CH ₃	81	138-9	0,09 (IV)	331 (M+NH ₄) (B)
5	A		0	O	0		H	Et	66	125-6	0,13 (IV)	345 (M+NH ₄) (B)
6	A		0	O	0		H	nPr	84	150-1	0,56 (XVI)	359 (M+NH ₄) (B)
7	A		0	O	0		H	nBu	86	108	0,35 (IV)	373 (M+NH ₄) (B)
8	A		0	O	0		H	nBu	46	107	0,40 (IV)	407 (M+NH ₄) (B)

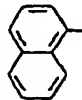

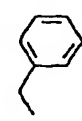
Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
9	A		0	0	0		H	nBu	84	105	0,43 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)
10	A		0	0	0		H	nBu	66	88	0,38 (IV)	377 (M+NH ₄) (B)
11	A		0	0	0		H	nBu	75	121-2	0,87 (XVII)	423 (M+NH ₄) (B)
12	A		0	0	0		H	nBu	44	84	0,32 (IV)	375 (M+NH ₄) (B)
13	B		0	0	0		H		52	159	0,11 (IV)	490 (M+NH ₄) (B)
14	B		0	0	0		H		37	134	0,29 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
15	A		0	0	0		H	nBu	81	130	0,16 (IV)	389 (M+NH ₄) (B)

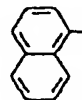

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
16	A		0	0	0		H	nBu	85	64	0,28 (IV)	473 (M+NH ₄) (B)
17	B		0	0	0		H	nOct	52	79	0,40 (IV)	429 (M+NH ₄) (B)
18	A		1	0	0		H	nBu	43	120	0,31 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
19	A		1	0	0		H	nBu	49	135	0,25 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
20	A		0	0	0		H	nBu	89	89	0,29 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
21	A		0	0	0		H	iPr	32	123	0,73 (VII)	359 (M+NH ₄) (R)
22	B		0	0	0		H		45	121	0,61 (VI)	419 (M+NH ₄) (B)

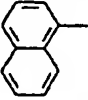

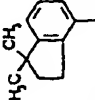

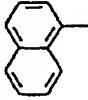

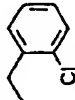
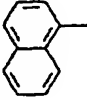

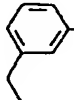
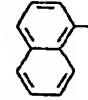

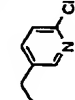
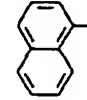

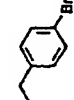
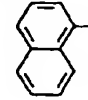

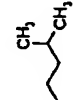
Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp.- (°C)	R _f	MS m/z
23	B		0	0	0		H	-Cl ₁₂ -CF ₃	51	91	0,45 (VI)	399 (M+NH ₄) (B)
24	A		0	0	0		H	nBu	68	107	0,42 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
25	A		0	0	0		H		54	99-101	0,41 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
26	A		0	0	1		H	nBu	53	135	0,37 (IV)	392 (M+Na) (C)
27	A		0	0	1		H	nBu	39	-	0,41 (IV)	392 (M+Na) (C)
28	A		0	0	0		H		71	114	0,43 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
29	B		0	0	0		H		75	68-70	0,58 (VII)	472 (M+Nn) (C)

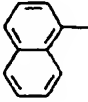

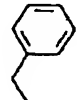
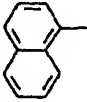

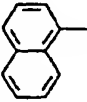

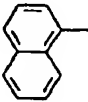

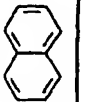

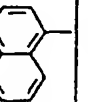

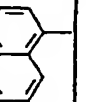

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
30	B		0	O	0		H	nPent	66	75	0,37 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
31	B		0	O	0		H	nHex	62	68	0,45 (IV)	401 (M+NH ₄) (B)
32	A		0	O	0		H	nBu	83	127-28	0,73 (VII)	357 (M+H) (B)
33	A		0	O	0		H		60	161-2	0,74 (VII)	391 (M+H) (B)
34	A		0	O	0		H	nBu	63	-	0,38 (X)	373 (M+NH ₄) (B)
36	B		0	O	0		H		72	104,5	0,51 (XVIII)	452 (M+NH ₄) (B)

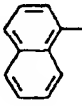

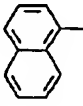

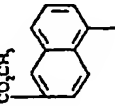

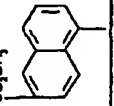

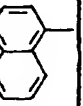

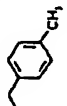
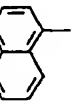

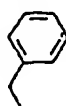
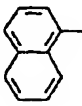

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
37	B		0	0	0		H		60	163	0,66 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)

41	A		0	0	0		H		81	159	0,32 (IV)	452 (M+NH ₄) (B)
----	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----	--------------	------------------------------------

43	A		0	0	0		H	nBu	92	-	0,32 (IV)	452 (M+K) (C)
----	---	---	---	---	---	---	---	-----	----	---	--------------	------------------

Bsp.- Nr.	Methode	R ^I	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
44	A		0	S	0		H	nBu	86	100	0,95 (VII)	389 (M+NH ₄) (B)
45	A		0	O	0		H	nBu	76	-	0,80 (X)	391 (M+NH ₄) (B)
46	B		0	O	0		H		59	108	0,44 (IV)	462 (M+K) (C)
47	B		0	O	0		H		27	146	0,41 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)
48	B		0	O	0		H		71	141	0,12 (IV)	463 (M+K) (C)
49	B		0	O	0		H		16	178	0,38 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)
50	B		0	O	0		H		56	95	0,43 (IV)	374 (M+NH ₄) (B)

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
51	A		0	0	0		H		77	139,5	0,28 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
52	A		0	0	0		H	nPent	57	-	0,30 (X)	387 (M+NH ₄) (B)
53	B		0	0	0		H	nPent	39	140	0,19 (IV)	371 (M+H) (B)
54	B		0	0	0		-SO ₂ -Pent	nPent	20	100	0,68 (IV)	505 (M+H) (B)
55	B		0	0	0		H	nHex	56	-	0,69 (XXI)	401 (M+NH ₄) (B)
56	B		0	0	0		H	Et	41	108	0,48 (XV)	345 (M+NH ₄) (B)
57	B		0	0	0		-SO ₂ Et	Et	48	55	0,82 (XV)	437 (M+NH ₄) (B)

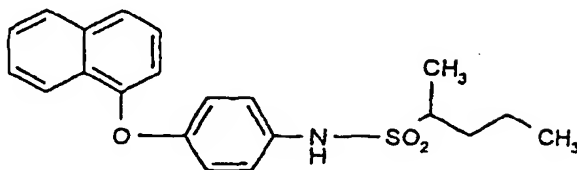
Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
58	B		0	O	0		H	Me	60	-	0,35 (XV)	331 (M+NH ₄) (B)
59	B		0	O	0		-SO ₂ Me	Me	22	145	0,69 (XV)	409 (M+NH ₄) (B)
60	B		0	O	0		H	nBu	31	-	0,34 (VI)	431 (M+NH ₄) (B)
61	B		0	O	0		-SO ₂ nBu	nBu	38	114-6	0,74 (VI)	551 (M+NH ₄) (B)
62	B		0	O	0		H		8	165-7	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
63	B		0	O	0		H		41	141-2	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
64	B		0	O	0		H	nOct	51	-	0,64 (XV)	429 (M+NH ₄) (B)

Bsp.- Nr.	Methode	R ^I	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Snmp. (°C)	R _f	MS m/z
65	A		0	O	0		H		58	115	0,58 (IV)	393 (M+NH ₄) (B)
66	A		0	O	0		H	nBu	89	-	0,69 (VII)	371 (M+H) (B)
67	A		0	O	0		H		69	-156,5	0,71 (VII)	405 (M+H) (B)
68	A		0	O	0		H		79	-	0,29 (IV)	465 (M+NH ₄) (B)
69	A		0	NH	0		H	nBu	83	105-7	0,42 (VI)	372 (M+NH ₄) (B)
70	A		0	NH	0		H		61	100-2	0,42 (VI)	406 (M+NH ₄) (B)
71	A		0	O	0		H		43	-	0,45 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)

Beispiele 72 und 73

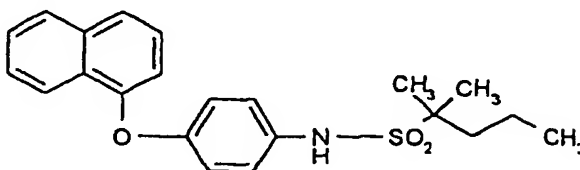
1-N-[1-(Methyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 72)

[0230]



1-N-[1-(1,1-Dimethyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 73)

[0231]



[0232] Zur Lösung des Beispiels 1 (500 mg, 1,40 mmol) in THF (15 ml) tropft man unter Argon bei -70°C bis -78°C n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,84 ml; 2,94 mmol) und läßt 2 h bei -20°C bis -30°C rühren. Das Reaktionsgemisch wird auf -70°C bis -78°C abgeköhlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF (5 ml) wird bei dieser Temperatur zugetropft. Man läßt 1 h bei -70°C bis -78°C nachrühren und läßt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von 1 N Salzsäure (10 ml) wird mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wäßriger Natriumthiosulfatlösung (2 x 20 ml) und mit Wasser (3 x 40 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (442 mg) wird in THF (10 ml) gelöst und nach Zugabe von Beispiel 1 (60,0 mg, 0,17 mol) wird bei -70°C bis -78°C unter Argon n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,8 ml; 2,94 mmol) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 h bei 0°C gerührt, auf -70°C bis -78°C abgeköhlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF (5 ml) wird zugetropft. Nach einer Nachrührzeit von 1 h bei -70°C bis -78°C wird der Ansatz auf RT erwärmt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (523 mg) besteht aus einem Gemisch der Beispiele 72, 73 und 1 im Verhältnis 66:18:16. Die Abtrennung der Verbindungen 72 und 73 aus diesem Gemisch gelingt durch präparative HPLC (Säule: 250 x 20 mm gefüllt mit Kromasil 100, C-18, 5 µm; Fluß: 15 ml/Min; Fließmittel: 25% Wasser, 75% Methanol; T = 40°C).

Ausbeute (Beispiel 72): 222 mg (38% d.Th.)

Retentionszeit (HPLC): 7,07 min

MS (DCI, NH₃): m/z = 387 (M+NH₄).

Ausbeute (Beispiel 73): 59 mg (10% d.Th.)

Smp.: 97-98°C

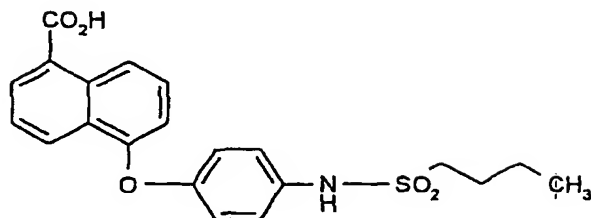
Retentionszeit (HPLC): 8,45 min

MS (DCI, NH₃): m/z = 401 (M+NH₄).

Beispiel 74

5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäure

[0233]



[0234] Zur Lösung des Beispiels 16 (4,10 g; 9,0 mmol) in Dioxan (20 ml) tropft man bei RT eine Lösung von Kaliumhydroxid (1,51 g; 27,0 mmol) in Wasser (10 ml) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) wird mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wäßrige Phase wird mit 2 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser (50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 3,16 g (88% d.Th.)

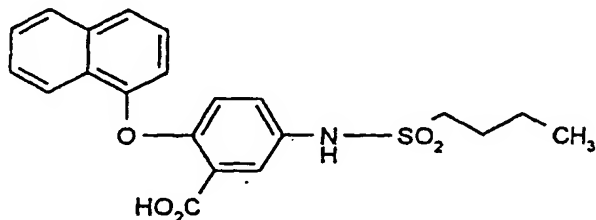
Smp.: 193°C

 $R_f = 0,24$ (XXII)MS (DCI, NH_3): $m/z = 417$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 75

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoesäure

[0235]



[0236] In Analogie zur Herstellung des Beispiels 74 wurde die Titelverbindung ausgehend von Beispiel 43 (3,74 g; 9,4 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 3,49 g (93% d.Th.)

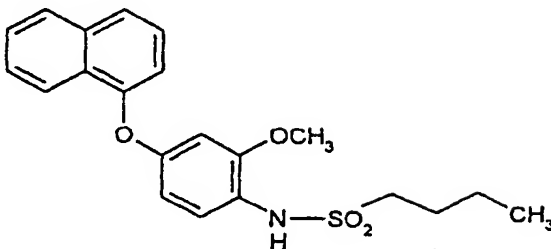
Smp.: 162°C

 $R_f = 0,22$ (XXII)MS (DCI, NH_3): $m/z = 417$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 76

1-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-methoxy-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0237]

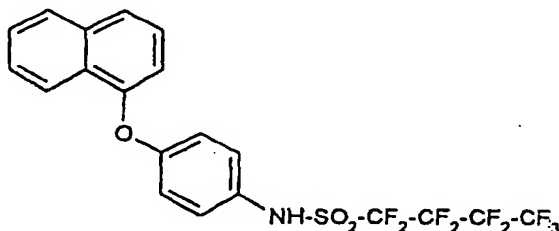


[0238] Eine Lösung des Beispiels 15 (463 mg; 1,25 mmol) in Aceton (10 ml) wird bei RT mit K_2CO_3 (345 mg; 2,50 mmol) und nach 10 min mit Jodmethan (177 mg; 1,25 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man 48 h bei RT rühren und destilliert das Lösemittel danach im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert. Ausbeute: 180 mg (39% d.Th.)
 Smp.: 119°C
 $R_f = 0,35$ (IV)
 MS (ESI): 424 (M+K)

Beispiel 77

1-[N-(Nonafluorbutylsulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0239]



[0240] Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 51 A (1,20 g; 5,10 mmol) in THF (20 ml) tropft man unter Argon bei -70°C bis -75°C n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (3,50 ml; 5,61 mmol) und läßt 30 min nachrühren. Die entstandene Reaktionsmischung wird bei -70°C bis -75°C zu einer Lösung von Perfluorbutan-1-sulfofluorid (1,54 g; 5,10 mmol) in THF (20 ml) getropft. Man läßt den Ansatz auf RT erwärmen, zieht das Lösemittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in Dichlormethan (40 ml) auf. Man wäscht mit 1 N Salzsäure (2 x 40 ml), filtriert über Kieselgur, wäscht mit Wasser (40 ml), trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 665 mg (25% d.Th.)

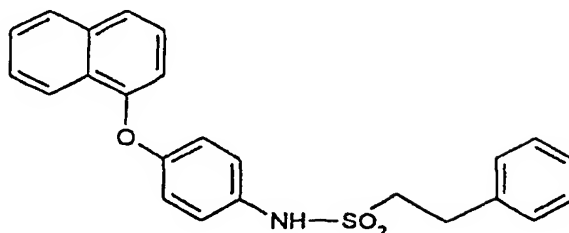
Smp.: 75°C

 $R_f = 0,38$ (X)MS (FAB): $m/z = 517$ (M)

Beispiel 78

4-(Naphthyl-1-oxy)-1-[N-(2-phenylethylsulfonyl)amino]benzol

[0241]



[0242] Eine Lösung von Beispiel 22 (630 mg; 1,57 mmol) in Ethanol (30 ml) und THF (20 ml) wird mit 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) versetzt und 43 h unter 3 bar H_2 hydriert. Nach dem Absaugen über Kieselgur wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether : Diethylether (5:1) chromatographiert. Man erhält ein Gemisch der Beispiele 22 und 78 im Verhältnis 1;3:1 ($R_f = 0,74$ (II)), welches in Ethanol (20 ml) aufgenommen wird und erneut nach Zugabe von 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) bei 40°C und 3 bar H_2 hydriert wird. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abgesaugt, das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand

wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 260 mg (41% d.Th.)

Smp.: 109,5°C

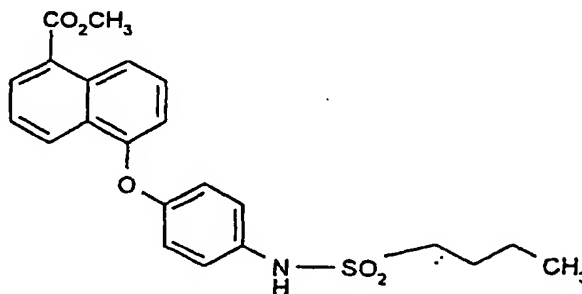
$R_f = 0,74$ (II)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 421$ ($M+NH_4$)

Beispiel 79

5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäuremethylester

[0243]



[0244] Zur Suspension der Verbindung aus Beispiel 74 (1,25 g; 3,15 mmol) in Dichlormethan (14 ml) gibt man bei -10°C nacheinander Methanol (0,64 ml; 15,8 mmol), 4-N,N-Dimethylaminopyridin (38mg; 0,32 mmol) und N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (0,66 g; 3,46 mmol) und läßt den Ansatz über Nacht unter Rühren auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Dichlormethan wird mit Wasser (50 ml), ges. wäßrige $NaHCO_3$ -Lösung (2x50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt.

[0245] Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,94 g (72% d.Th.)

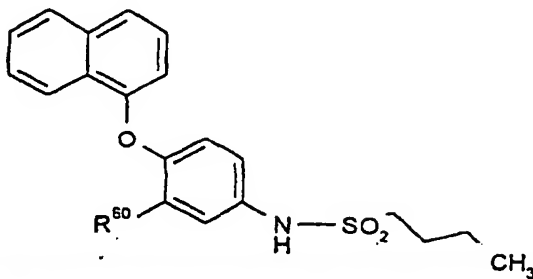
Smp.: 98°C

$R_f = 0,23$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 431$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

[0246] In Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 2

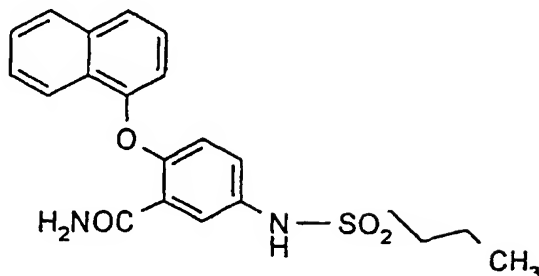


Bsp.-Nr.	R^{60}	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS m/z
80	COOiPr	21	109	0,28 (IV)	459 ($\text{M} + \text{NH}_4$) (B)
81		56	142,5	0,27 (XXIV)	471 ($\text{M} + \text{H}$) (B)
82		25	84	0,28 (XXV)	428 ($\text{M} + \text{H}$) (C)
83		25	76	0,64 (XXV)	459 ($\text{M} + \text{Na}$) (C)

Beispiel 84

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoesäureamid

[0247]



[0248] Zur Lösung des Beispiels 75 (799 mg; 2,00 mmol) und N-Methylmorpholin (0,33 ml; 3,00 mmol) in Ethylacetat (10 ml) tropft man bei -15°C unter Argon Isobutylchloroformiat (0,40 ml; 3,00 mmol) und läßt 1 h bei -15°C rühren. Anschließend wird 25%ige wäßriger Ammoniak-Lösung (0,47 ml; 6,3 mmol) zugetropft und man läßt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Ethylacetat (80 ml) und THF (20 ml) wird mit 50%ige wäßriger Na₂CO₃-Lösung (50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Diethylether (2:1, 6 ml) verrührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 630 mg (79% d.Th.)

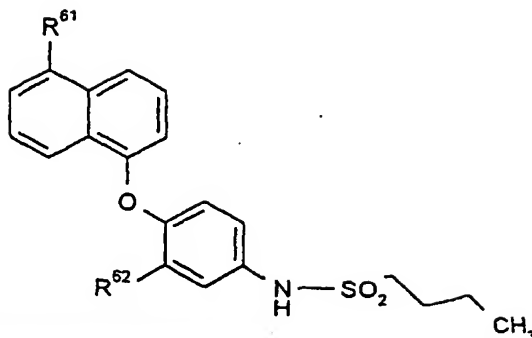
Smp.: 214°C

R_f = 0,11 (XXII)

MS (DCI, NH₃): m/z = 416 (M+NH₄)

[0249] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 84 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

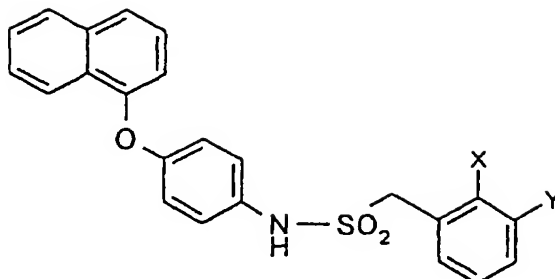
Tabelle 3



Bsp.-Nr.	R^{61}	R^{62}	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS m/z
85	CONH ₂	H	32	206	0,45 (XXII)	416 (M+NH ₄) (B)
86	H	CONHCH ₃	82	204	0,11 (XXII)	430 (M+NH ₄) (B)

[0250] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 29 A erfolgt die Herstellung der in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen:

Tabelle 4

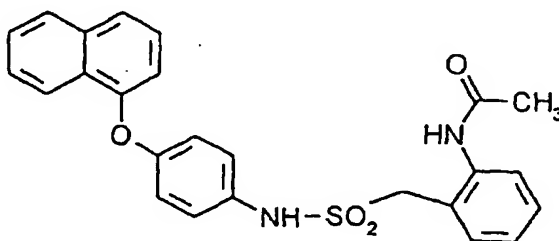


Bsp.-Nr.	Edukt Bsp.-Nr.	X	Y	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
87	36	NH ₂	H	57	103,5	0,50 (VII)	405 (M+H) (B)
88	41	H	NH ₂	70	182	-	405 (M+H) (C)

Beispiel 89

1-[N-(2-Acetylaminophenyl)methylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0251]



[0252] Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 87 (250 mg; 0,62 mmol) und Triethylamin (125 mg; 1,24 mmol) in Dichlormethan (5 ml) tropft man Acetylchlorid (49 mg; 0,62 mmol) und läßt 3 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird gewaschen mit Wasser (5 ml), 2 N Salzsäure (2 x 5 ml) und Wasser (5 ml), getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in THF (8 ml) aufgenommen, bei 0°C mit einer Lösung von LiOH x H₂O (52 mg; 1,24 mmol) tropfenweise versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das THF wird im Vakuum abgezogen und durch Zugabe von 1 N Salzsäure wird pH 2 eingestellt. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 209 mg (75% d.Th.)

Smp.: 173,5°C

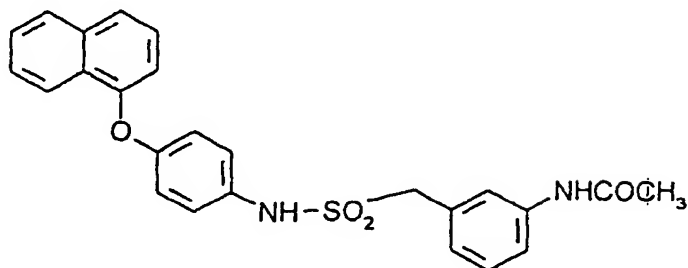
R_f = 0,38 (VII)

MS (DCI, NH₃): m/z = 464 (M+NH₄)

Beispiel 90

1-[N-(3-Acetylaminophenylmethylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-benzol

[0253]



[0254] Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung von Beispiel 89 ausgehend von Beispiel 88 (500 mg; 1,23 mmol).

Ausbeute: 232 mg (42% d.Th.)

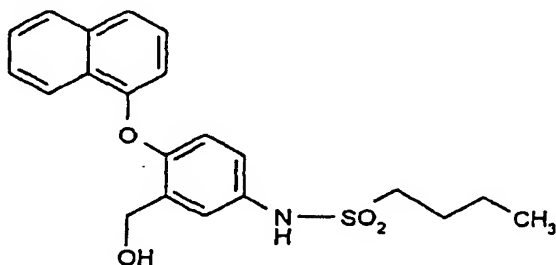
Smp.: 169°C

MS (DCI, NH₃): m/z = 464 (M+NH₄)

Beispiel 91

1-[N-(Butylsulfonyl)amino]-3-hydroxymethyl-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0255]



[0256] Eine Lösung des Beispiel 43 (750 mg; 1,81 mmol) in THF (6 ml) tropft man unter Argon bei RT zu einer 1 N Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF (2,0 ml; 2,0 mmol) und THF (5 ml) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von ges. wäßriger NH₄Cl-Lösung (30 ml) wird mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt.

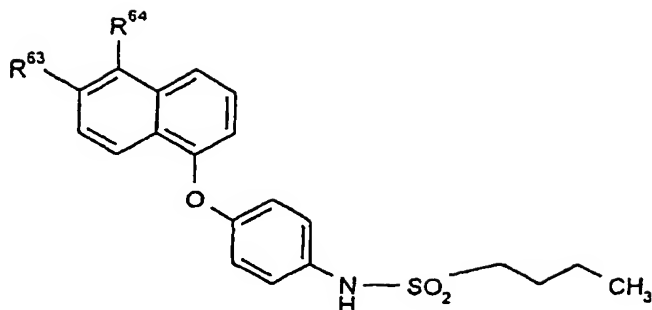
Ausbeute: 698 mg (100%)

R_f = 0,61 (VII)

MS (DCI, NH₃): m/z = 403 (M+NH₄)

[0257] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 werden die in der Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 5:

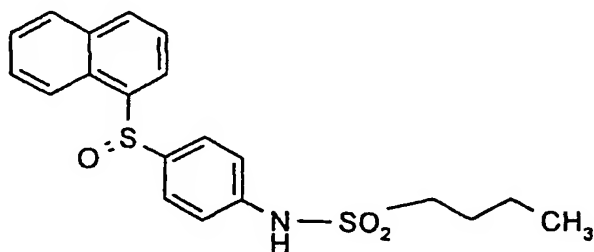


Bsp.-Nr.	R ⁶³	R ⁶⁴	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
92	CH ₂ OH	H	51	200	0,06 (IV)	403 (M+NH ₄) (B)
93	H	CH ₂ OH	91	-	0,13 (VI)	403 (M+NH ₄) (B)

Beispiel 94

1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfoxid

[0258]



[0259] Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoesäure, 80%ig (290 mg; 1,34 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 402 mg (78% d.Th.)

Smp.: 161°C

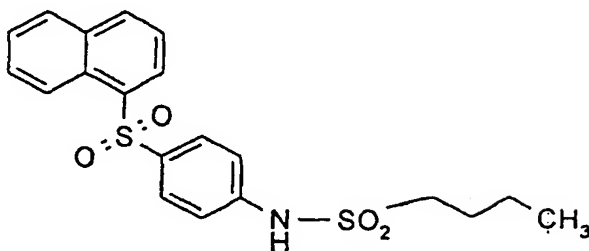
R_f = 0,40 (VII)

MS (ESI): m/z = 426 (M+K)

Beispiel 95

1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfon

[0260]



[0261] Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoesäure, 80%ig (580 mg; 2,68 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat mit Wasser (2 x 15 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt und anschließend an Kieselgel mit Toluol:

Ethylacetat (8:1) chromatographiert.

Ausbeute: 218 mg (40% d.Th.)

Smp.: 180°C

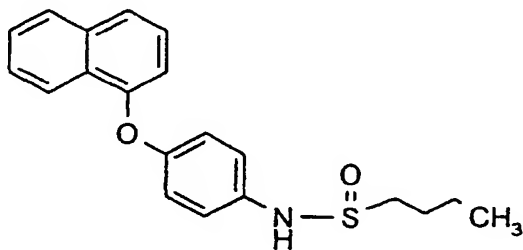
$R_f = 0,67$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 442$ (M+K)

Beispiel 96

1-[N-(n-Butylsulfinylamino)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0262]



[0263] Zur Lösung des Beispiels 51 A (3,50g; 15,0 mmol) und Pyridin (2,40 g; 30,0 mmol) in Dichlormethan gibt man n-Butansulfinylchlorid (2,20 g; 15,8 mmol; Herstellung nach JOC, 1968, 33, 2104) und läßt über Nacht bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan (70 ml) und Wasser (30 ml) eingetragen und gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (9% d.Th.)

Smp.: 138-139°C

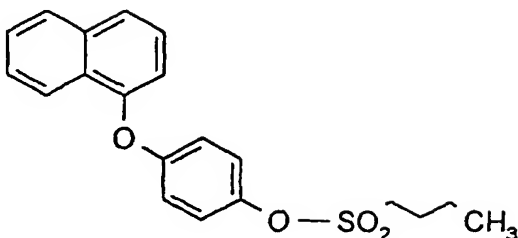
$R_f = 0,06$ (VI)

MS (ESI): $m/z = 362$ (M+Na)

Beispiel 97

1-(n-Butylsulfonyloxy)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0264]



[0265] Zur Lösung von Beispiel 56 A (300 mg; 1,27 mmol) in Dichlormethan (10 ml) gibt man bei RT Triethylamin (0,35 ml; 2,54 mmol) und 1-Butansulfonsäurechlorid (0,18 ml; 1,33 mmol) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von Dichlormethan (50ml) wird mit Wasser (50 ml), 1 N Salzsäure (2 x 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

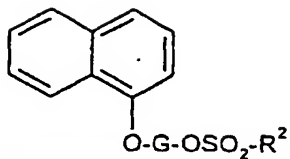
Ausbeute: 384 mg (85% d.Th.)

$R_f = 0,44$ (Toluol)

MS (DCI, NH_3) : $m/z = 374$ ($M + \text{NH}_4$)

[0266] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 6:

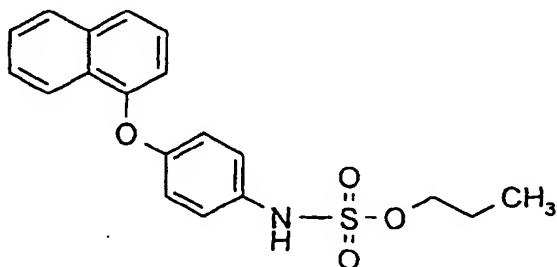


Bsp.-Nr.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
98		nBu	80	-	0,43 (IV)	509 (M+NH ₄) (B)
99		n-Pent	88	-	0,53 (Toluol)	388 (M+NH ₄) (B)
100			29	90	0,43 (Toluol)	408 (M+NH ₄) (B)
101		nBu	73	-	0,83 (IV)	388 (M+NH ₄) (B)
102			87		0,82 (IV)	422 (M+NH ₄) (B)

Beispiel 103

1-[N-(1-Propyloxysulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0267]



[0268] Die Verbindung aus Beispiel 58 A (3,20 g; 10,0 mmol) wird in Toluol (80 ml) vorgelegt. Nach Zugabe von

EP 0 966 436 B1

Phosphorpentachlorid (2,08 g; 10,0 mmol) wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h langsam auf Rückflußtemperatur erwärmt und noch 1,5 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird abgekühlt auf RT, die Lösung von schwerlöslichen, viskosen Bestandteilen abdekantiert und im Vakuum eingeeengt. Von den entstandenen Aminsulfonylchlorid (ca. 3,4 g) werden 1,73 g (ca. 5 mmol) in Dichlormethan (40 ml) aufgenommen und nacheinander versetzt mit Na₂CO₃ (3,0 g), Benzyltriethylammoniumchlorid (228 mg, 1,0 mmol) und 1-Propanol (301 mg; 5,0 mmol). Der Ansatz wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol :

Ethylacetat (12:1) chromatographiert.

Ausbeute: 700 mg (39% d.Th.)

Smp.: 95°C

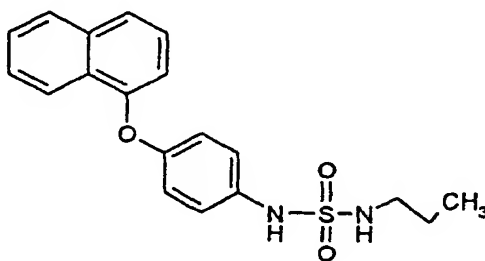
R_f = 0,40 (IV)

MS (DCI, NH₃): m/z = 375 (M+NH₄)

Beispiel 104

1-[N-(1-Propylaminosulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0269]



[0270] Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 103 unter Verwendung von n-Propylamin statt n-Propylalkohol.

Ausbeute: 280 mg (16% d.Th.)

Smp.: 113-15°C

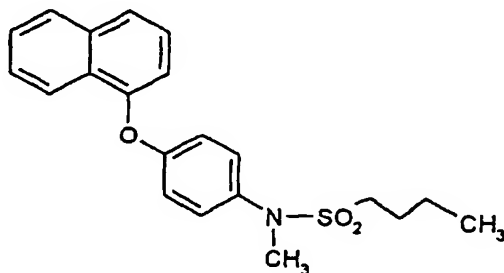
R_f = 0,38 (IV)

MS (DCI, NH₃): m/z = 374 (M+NH₄)

Beispiel 105

1-(N-1-Butylsulfonyl-N-methyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0271]



EP 0 966 436 B1

[0272] Methyljodid (0,18 ml; 2,8 mmol) wurde zu einer Mischung von 51 A (500 mg; 1,41 mmol) und Kaliumcarbonat (389 mg; 2,81 mmol) in DMF (10 ml) zugefügt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, um 190 mg eines Harzes zu ergeben, das sich allmählich verfestigte.

Ausbeute: 190 mg (37% d.Th.)

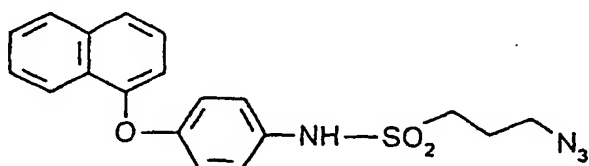
$R_f = 0,67$ (XVI)

MS (DCI; NH_3): $m/z = 387$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 106 und Beispiel 107

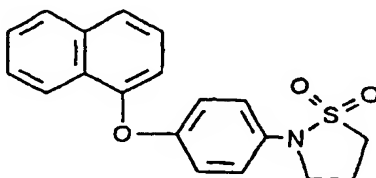
1-N-(4-Azido-1-propyl-sulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 106)

[0273]



N-(4-Naphthyl-1-oxy)phenyl-1,3-propansultam (Beispiel 107)

[0274]



[0275] Eine Lösung des Beispiels 65 (15,51 g; 41,3 mmol) in DMSO (100 ml) wird mit Natriumazid (2,95 g; 45,4 mmol) versetzt und 15 h auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (300 ml) mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Diethylether (10:1) chromatographiert.

Ausbeute (Beispiel 106): 9,80 g (62% d.Th.)

Smp.: 77,5°C

$R_f = 0,29$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 400$ [$\text{M} + \text{NH}_4$]

Ausbeute (Beispiel 107): 1,61 g (12% d.Th.)

Smp.: 150°C

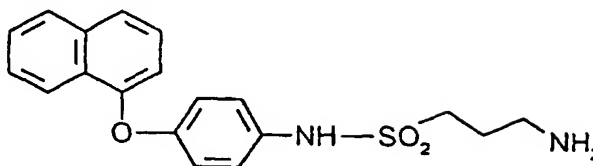
$R_f = 0,21$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 357$ [$\text{M} + \text{NH}_4$]

Beispiel 108

1-N-(4-Amino-1-propylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0276]



[0277] Eine Lösung des Beispiels 106 (4,76 g; 12,4 mmol) in Methanol (100 ml) wird mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,5 g) versetzt und 3,5 h bei 3 bar und Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeeengt.

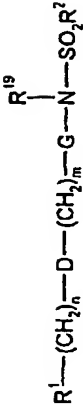
Ausbeute: 3,67 (83% d.Th.)

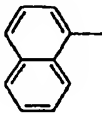
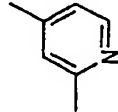
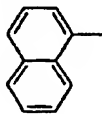
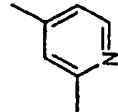
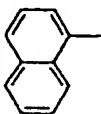
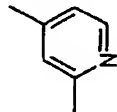
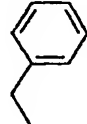
Smp.: 159°C

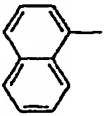
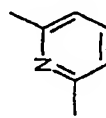
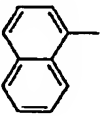
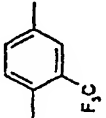
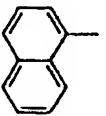
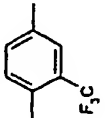

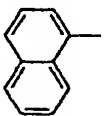
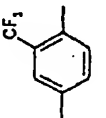
 $R_f = 0,08$ (XXIII)MS (DCI, NH_3): $m/z = 357$ (M+H)

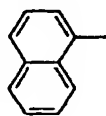
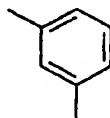
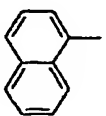
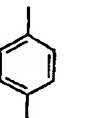
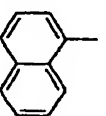
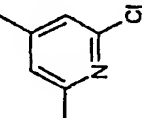

[0278] Die Herstellung der in Tabelle 7 aufgelisteten Beispiele erfolgt in Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 bis 71 (Methoden A und B):

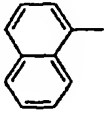
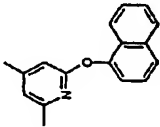

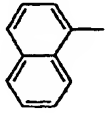
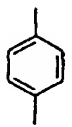
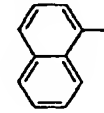
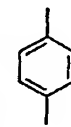
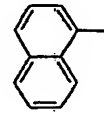
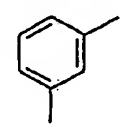
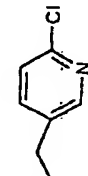
Tabelle 7:

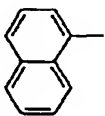
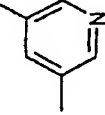
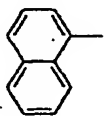
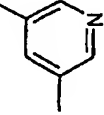

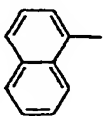
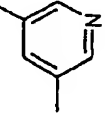


Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C.)	R _f	MS (m/z)
109	B		0	0	0		H	nBu	34	140	0.40 (XVI)	357 (M+H)(C)
110	B		0	0	0		H	nPent	34	119	0.42 (XVI)	371 (M+H)(C)
111	B		0	0	0		H		39	179	0.39 (XVI)	391 (M+H)(C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	O	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
112	Λ		O	O	O		H	nBu	20	.	0,51 (XVI)	357 (M+H)(B)
113	Λ		O	O	O		H	nBu	85	87-88	0,37 (CH ₂ Cl ₂)	441 (M+NH ₄) (B)
114	Λ		O	O	O		H		88	.	0,38 (CH ₂ Cl ₂)	475 (M+NH ₄) (B)
115	Λ		O	O	O		H	nBu	19	83-85	0,60 (CH ₂ Cl ₂)	441 (M+NH ₄) (B)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
116	A		O	O	O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	58	-	0.42 (CH ₂ Cl ₂)	427 (M+NH ₄) (B)
117	A		O	O	O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	78	106-7	0.53 (XV)	427 (M+NH ₄) (B)
118	A		O	O	O		H		44	77	0.65 (XVI)	425 (M+H) ⁺ (C)

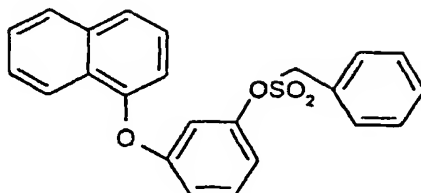
Bsp. Nr.	Methode	R ^I	n	D	m	G	R ¹⁰	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Snip. (°C)	R _f	MS (m/z)
119	A		O	O	O		H		33	80	0,74 (XVI)	533 (M+H) (C)
120	A		O	O	O		H	-CH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CF ₃	81	85	0,47 (XV)	443 (M+NH ₄) (B)
121	A		O	O	O		H	-CH ₂ CH ₂ O-CH ₂ CF ₃	60	-	0,25 (IV)	443 (M+NH ₄) (B)
122	A		O	O	O		H		54	164-6	0,45 (XVI)	425 (M+H) (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ^I	n	D	m	Q	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smip. (°C)	R _f	MS (m/z)
123	A		O	O	O		H	nBu	68	166-8	0,50 (VII)	357 (M+H) (C)
124	A		O	O	O		H		29	235-7	0,50 (VII)	391 (M+H) (C)
125	A		O	O	O		H	nPent	74	150-2	0,54 (VII)	371 (M+H) (B)

Beispiel 126

1-(Benzylsulfonyloxy)-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0279]



[0280] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3.00 mmol).

Ausbeute: 0,680 g (58 % d.Th.)

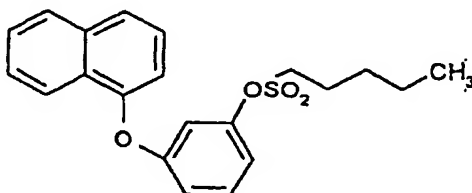
$R_f = 0,50$ (Toluol)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 408$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 127

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(pentylsulfonyloxy)benzol

[0281]



[0282] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3.00 mmol)

Ausbeute: 0,800 g (72 % d.Th.)

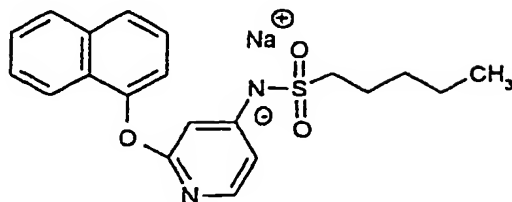
$R_f = 0,52$ (Toluol)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 388$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 128

2-(Naphthyl-1-oxy)-4-(pentsulfonylamino)pyridin Natriumsalz

[0283]



[0284] Eine Lösung des Beispiels 110 (0,227 g; 0,61 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer Lösung von Natriummethylat (0,033 g; 0,61 mmol) in MeOH (1,56 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wird noch 15 min gerührt und anschließend werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

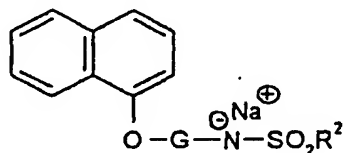
[0285] Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,240 g (99 % d.Th.)

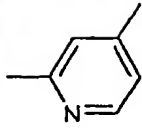
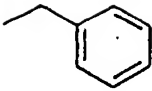
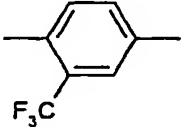
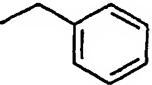
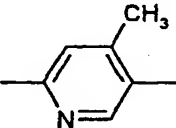
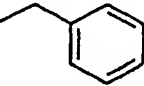
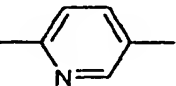
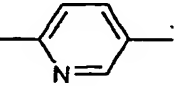
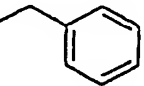
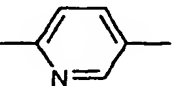
$R_f = 168^\circ\text{C}$ (Zers.)

[0286] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 128 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 8 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 8



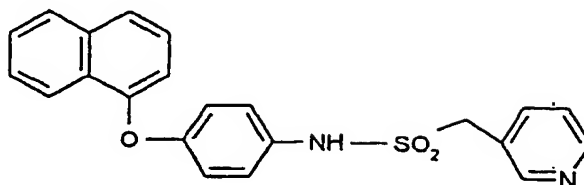
Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)
129		n-Bu	99	165 (Z.)

Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)
130			96	170 (Z.)
131			64	118 (Z.)
132			98	72 (Z.)
133		nBu	93	160 (Z.)
134			89	180 (Z.)
135		nPent	91	210 (Z.)

Beispiel 136

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol

[0287]



[0288] Eine Lösung des Beispiels 48 (2,1 g; 5,0 mmol) in THF (40 ml) und Methanol (100 ml) wird mit Palladium, 10 % auf Aktivkohle (0,5 g) versetzt und bei 3 bar 15 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet.

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (2:1) chromatographiert. Ausbeute: 0,668 g (34 % d.Th.)

Smp.: 174-76°C

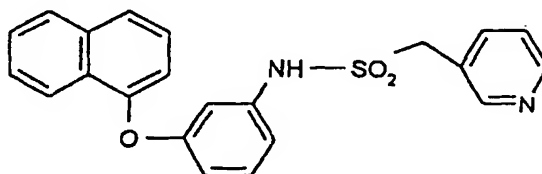
$R_f = 0,13$ (XXVII)

MS (ESI): $m/z = 391$ (M+H)

Beispiel 137

1-(Naphthyl-1-oxy)-3-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol

[0289]



[0290] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 136 ausgehend von Beispiel 118 (1,83 g; 4,2 mmol).

Ausbeute: 1,43 g (85 % d.Th.)

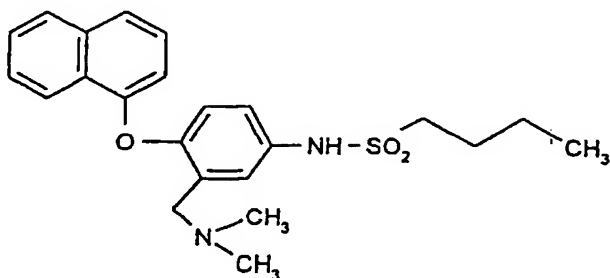
$R_f = 0,09$ (XVI)

MS (ESI): $m/z = 391$ (M+H)

Beispiel 138

4-(n-Butylsulfonylamino)-2-(N,N-dimethylamino)methyl-1-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0291]



[0292] Eine Lösung des Beispiels 83 (0,200 g; 0,469 mmol) in THF (5 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer IN-Lösung von LiAlH_4 in THF (0,94 ml; 0,94 mmol) versetzt und 18 h zum Rückfluß erhitzt.

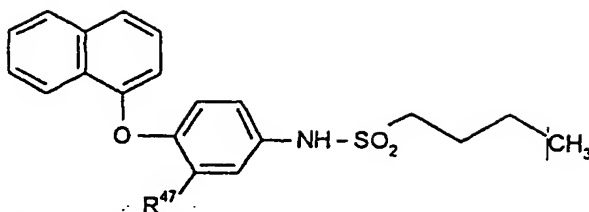
Nach Zugabe von Wasser (20 ml) wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 0,190 g (98 % d.Th.)

$R_f = 0,77$ (XXVI)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 413$ (M+H)

[0293] In Analogie zur Herstellung des Beispiels 138 werden die in Tabelle 9 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

Tabelle 9

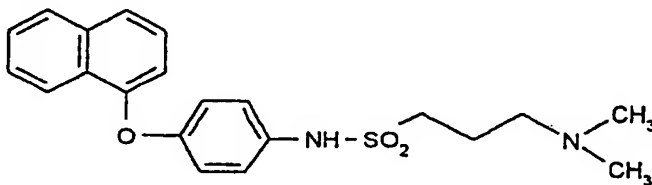
Bsp. Nr.	R ⁴⁷	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS [m/z]
139		97		0,60 (XXVI)	468 (M+H) (B)
140	a) -CH ₂ NHCH ₃ x HCl	12	120 (Z.)	0,40 (XXVI)	399 (M+H) (B)

a) anschließende Überführung ins Hydrochlorid mit einer gesättigten Lösung von HCl in Ether

Beispiel 141

1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0294]



[0295] Eine Lösung des Beispiels 108 (0,505 g; 1,40 mmol), Zink-(II)-chlorid (0,772 g; 5,70 mmol) und para-Formaldehyd (0,170 g; 5,70 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wird 1 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Natriumborhydrid (0,214 g; 5,70 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

[0296] Nach Zugabe einer wäßrigen 2,6N Ammoniak-Lösung (8,6 ml) wird mit Wasser (50 ml) verdünnt und zweimal mit CH₂Cl₂ (50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : Ethanol (5:1) chromatographiert. Ausbeute: 0,107 g (20 % d.Th.)

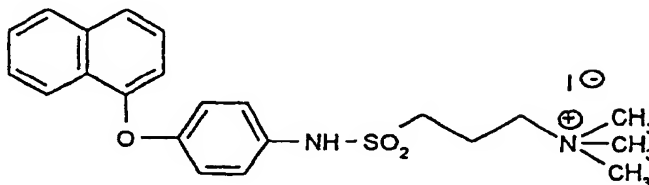
R_f = 0,60 (XXVI)

MS (DCI, NH₃): m/z = 385 (M+H)

Beispiel 142

3-[(4-(Naphthyl-1-oxy)-phenyl)aminosulfonyl]propyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid

[0297]



[0298] Eine Lösung des Beispiels 108 (1,07 g; 3,00 mmol) in THF (50 ml) wird bei Raumtemperatur mit Iodmethan (0,43 g; 3,00 mmol) versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

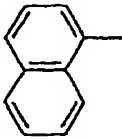
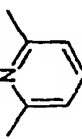
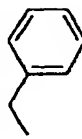
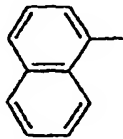
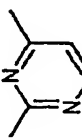
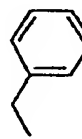
Ausbeute: 0,341 g (22 % d.Th.)

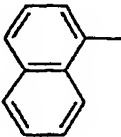
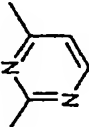
Smp.: >210°C (Z.)

MS (DCI, NH₃): m/z = 399 (M+H)

[0299] In Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 (Methode A) und 2 (Methode B) werden die in Tabelle 10 aufgeführten Beispiele hergestellt.

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
-------------	---------	----------------	---	----------------	-----------------------	--------------	----------------	--------

165	B				8,3	151	0,16 (XXVIII)	391 (M+H) (C)
166	B				5,2	154-5	0,51 (VII)	392 (M+H) (B)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	Q	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
167	B			nBu	16	141-2	0,54 (VII)	358 (M+H) (C)

5

10

15

20

25

30

35

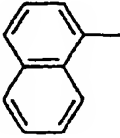
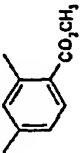
40

45

50

55

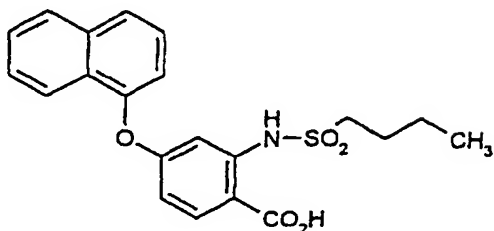
Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
-------------	---------	----------------	---	----------------	-----------------------	--------------	----------------	--------

171	A			nBu	25	.	0,26 (XXX)	431 (M+NH ₄) (B)
-----	---	---	---	-----	----	---	------------	------------------------------

Beispiele 172 und 173

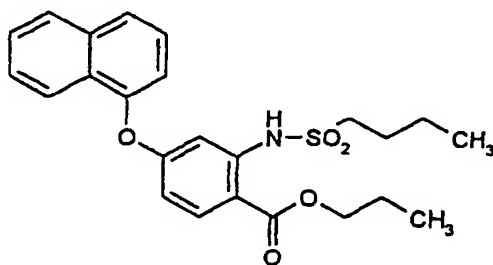
2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäure (Beispiel 172)

[0300]



2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäure-n-propylester (Beispiel 173)

[0301]



[0302] Eine Lösung von Beispiel 172 (0,500 g, 1,21 mmol) in 6 ml n-Propanol wurde mit 1N-Natronlauge (2,50 ml) versetzt und über Nacht bei 85°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, dreimal mit Essigester extrahiert, sauer gestellt und nochmals mit Essigester extrahiert. Alle Essigesterphasen wurden vereinigt, am Vakuum eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert.

[0303] Bsp.-Nr. 172:

Ausbeute: 0,213 g (42 % d.Th.)

Smp.: 145-146°C

R_f: 0,35 (XXV)

MS (ESI): m/z = 400 (N+H)

[0304] Bsp.-Nr. 173:

Ausbeute: 0,195 g (36,5 % d.Th.)

gelbes Öl

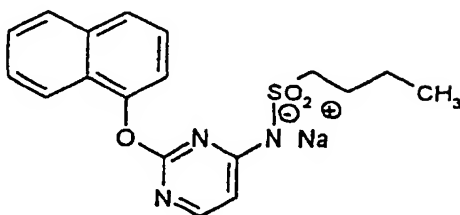
R_f: 0,63 (IV)

MS (ESI): m/z = 364 (M+Na)

Beispiel 174

Natriumsalz von 4-N-(n-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)pyrimidin

[0305]

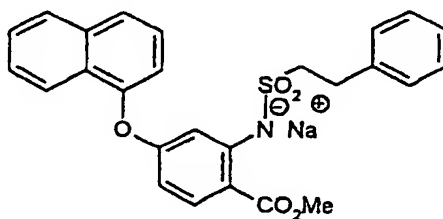


[0306] Beispiel 167 (0,310 g; 0,84 mmol) wurde in THF (2 ml) gelöst und mit 1N-Natronlauge (0,84 ml) versetzt. Das THF wurde im Vakuum abgezogen, die resultierende Lösung lyophilisiert.
 Ausbeute: 0,317 g weißes Pulver (100 % d.Th.)
 $R_f = 0,47$ (VII)

Beispiel 175

Natriumsalz von 2-N-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäuremethylester

[0307]

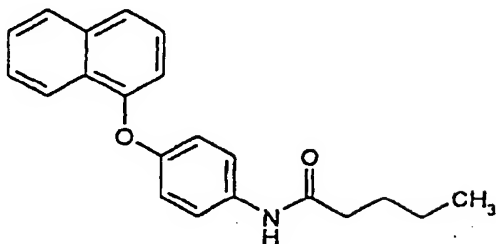


[0308] In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 82 A (0,590 g; 2,01 mmol) 2-N-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäuremethylester hergestellt. Das chromatographierte Produkt (0,274 g) wurde in THF (3 ml) gelöst und mit Natriummethylat (0,033 g, 0,61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde durch Zugabe von Methanol (5 ml) vollständig gelöst, die Lösung wurde eingengt, der feste Rückstand wurde mit wenig Methanol digeriert und abgesaugt. Ausbeute: 0,186 g weißer Feststoff (20 % d.Th.)
 $R_f: 0,67$ (IV)
 MS (korrespondierende Säure, DCl/NH₃): $m/z = 465$ (M+Na)

Beispiel 176

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(n-pentanoyl)aminobenzol

[0309]



[0310] Zu einer Lösung von Beispiel 51 A (2,0 g; 8,5 mmol) und Valeriansäurechlorid (1,0 ml; 8,5 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) wurde Pyridin (1,0 ml, 3 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert (2 x). Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 x), über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der resultierende Feststoff wurde mit Ether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

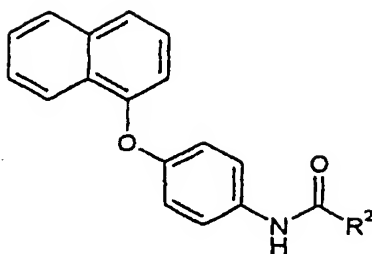
Ausbeute: 2,37 g (87 % d.Th.)

Smp.: 80°C

 $R_f = 0,57$ (XVI)MS (DCI/ NH_3): $m/z = 320$ (M+H)

[0311] In Analogie zu Beispiel 176 wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Beispiele hergestellt.

Tabelle 11

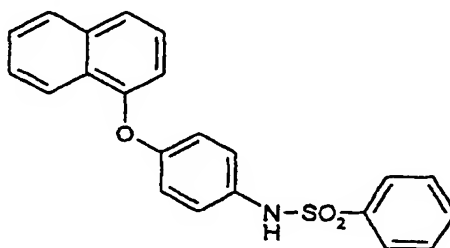


Bsp.- Nr.	R ²	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
177		64	163	0,30 (IV)	346 (M+H) (B)
178		82	134	0,25 (IV)	330 (M+H) (B)
179	-CH ₂ -O-CH ₃	63	85	0,12 (IV)	308 (M+H) (B)

Beispiel 180

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(phenylsulfonyl)aminobenzol

[0312]



[0313] In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 51 A (2,0 g; 8,5 mmol) Beispiel 180 hergestellt.

[0314] Ausbeute: 2,35 g (74 % d.Th.)

Smp.: 143-4°C

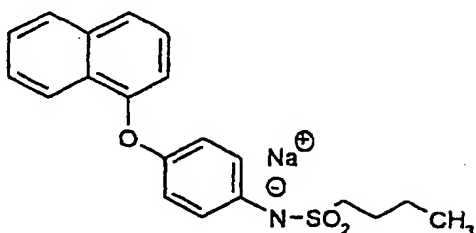
$R_f = 0,25$ (IV)

MS (DCI/NH₃): $m/z = 393$ (M+NH₄)

Beispiel 181

1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol Natriumsalz

[0315]



[0316] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 1 (0,500 g; 1,41 mmol).

Ausbeute: 0,479 mg (91 % d.Th.)

Smp.: >210°C

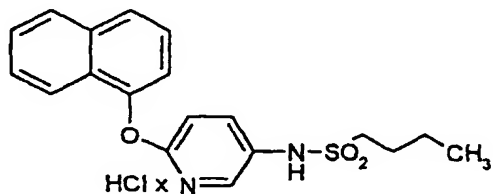
$R_f = 0,32$ (IV, korrespondierende Säure)

MS (korrespondierende Säure DCI, NH₃): $m/z = 373$ (M+NH₄)

Beispiel 182

5-(N-Butylsulfonyl)amino-2-(1-naphthyl-1-oxy)pyridin-hydrochlorid

[0317]



[0318] Eine Lösung des Beispiels 32 (0,500 g; 1,40 mmol) in THF (10 ml) wird mit einer 2,6-N-Lösung von HCl in Diethylether (0,77 ml; 2,0 mmol) versetzt, 10 Minuten gerührt und im Vakuum eingeeengt bis das Produkt auszufallen beginnt. Nach Zugabe von Diethylether wird das Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

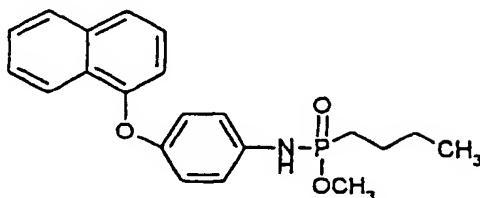
Ausbeute: 0,550 g (100 % d.Th.)

Smp.: 136-38°C

Beispiel 183

n-Butanphosphonsäuremethylester-N-(4-(naphthyl-1-oxy)phenyl)amid

[0319]



[0320] Zur Lösung von n-Butanphosphonsäuredichlorid (2,00 g; 11,9 mmol) und Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) in Toluol (40 ml) tropft man unter Argon bei 0 bis 5°C eine Lösung von Methanol (0,365 g; 11,4 mmol) in Toluol (10 ml) und läßt 2h bei dieser Temperatur nachrühren. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon filtriert und das Filtrat wird nacheinander bei Raumtemperatur mit Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) und einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 51 A (2,35 g; 10,0 mmol) in Toluol (10 ml) versetzt. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und trägt das Reaktionsgemisch in Ethylacetat (100 ml) ein und extrahiert mit Wasser (3 x 50 ml). Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert mit Toluol : Ethylacetat (1:1). Das so erhaltene Produkt wird in Ether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,60 g (70 % d.Th.)

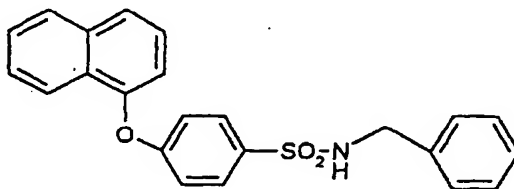
Smp.: 119-20°C

R_f = 0,14 (VII)MS (DCI, NH₃): m/z = 387 (M+NH₄)

Beispiel 184

4-(Naphthyl-1-oxy)-benzol-sulfonsäure-N-benzylamid

[0321]



[0322] 1-Naphthol (10,7 g; 74 mmol) und Kaliumcarbonat (20,5 g; 148 mmol) werden in DMF (200 ml) vorgelegt und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4-Fluor-benzolsulfonsäure-N-benzylamid (19,6 g; 74 mmol; Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 488) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C und 5 h bei 120°C gerührt. Das DMF wird anschließend im Vakuum abkondensiert, der Rückstand wird mit Wasser versetzt und viemal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,45 g (12 % d.Th.)

Smp.: 144-46°C

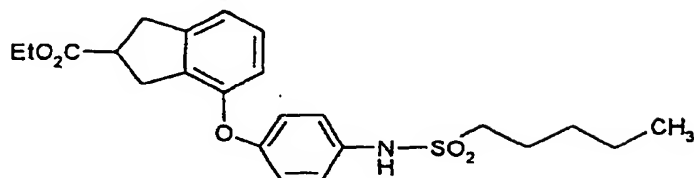
R_f = 0,39 (IV)

MS (ESI): m/z = 390 (M+H)

Beispiel 185

1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-ethoxycarbonylindan-4-oxy)benzol

[0323]



[0324] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 98 A (0,546 g; 1,84 mmol) und 1-Pentansulfonsäurechlorid (0,313 g; 1,84 mmol).

Ausbeute: 0,432 g (70 % d.Th.)

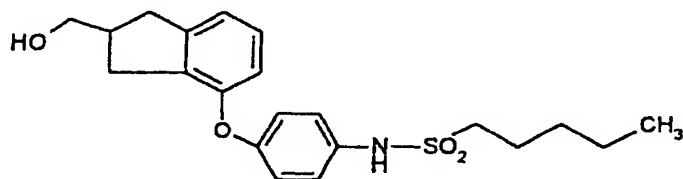
$R_f = 0,45$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 432$ (M+H)

Beispiel 186

1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindan-4-oxy)-benzol

[0325]



[0326] Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 91 ausgehend von Beispiel 185 (0,260 g; 0,60 mmol).

Ausbeute: 0,209 g (87 % d.Th.)

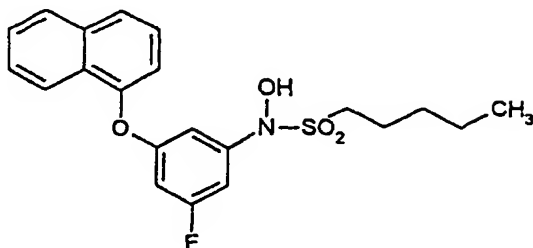
$R_f = 0,56$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 412$ (M+Na)

Beispiel 187

N-(3-Fluor-(5-naphthyl-1-oxy)-phenyl)-N-hydroxy-1-pentan-sulfonsäurechlorid

[0327]



[0328] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 101 A (1,29 g; 5,10 mmol) und 1-Pentansulfochlorid (0,91 g; 5,36 mmol).

Ausbeute: 0,24 g (12 % d.Th.)

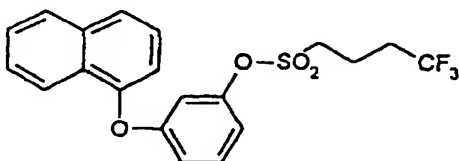
$R_f = 0,27$ (X)

MS (FAB): $m/z = 404$ (M+H)

Beispiel 188

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyloxy]-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0329]



[0330] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3,00 mmol).

Ausbeute: 1,10 g (89% d.Th.)

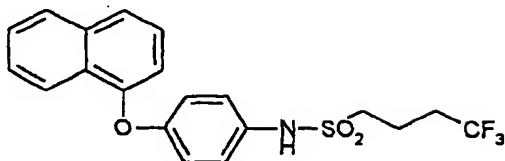
$R_f = 0,50$ (XXX)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 428$ (M+ NH_4)

Beispiel 189

5-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonylamino]-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin

[0331]



[0332] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 43 A (0,945 g; 4,00 mmol).

Ausbeute: 1,20 g (75% d.Th.)

Smp.: 136-137°C

$R_f = 0,69$ (VII)

MS (DCI /NH₃): $m/z = 411$ (M+H)

[0333] In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 werden die in Tabelle 12 aufgeführten Beispiele hergestellt:

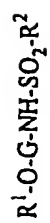
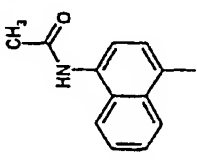
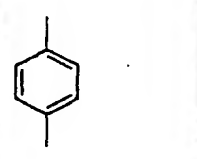
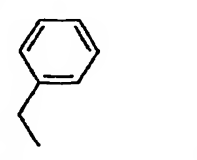
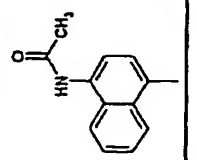
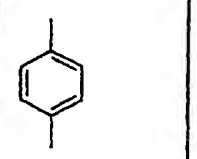
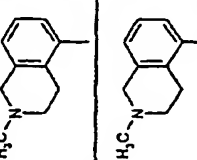
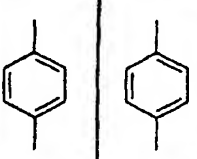
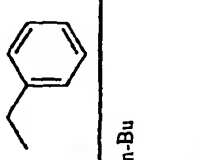
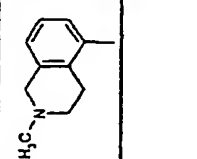
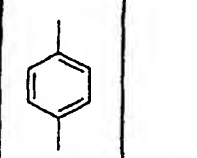
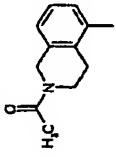
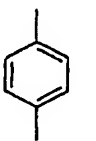
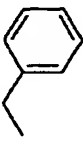
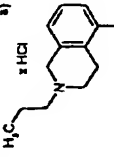
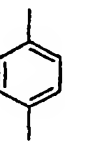
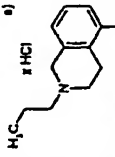
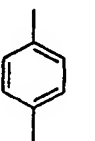
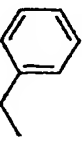


Tabelle 12

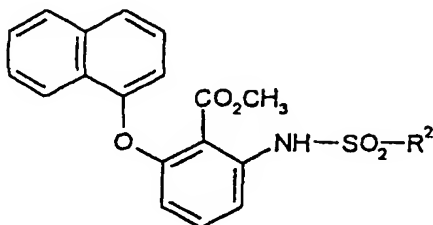
Bsp.-Nr.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
190				21	224	0,48 (XXXII)	447 (M+H) (E)
191			n-Bu	13	184	0,63 (XXXIII)	413 (M+H) (E)
192				14	85	0,55 (XXXIV)	409 (M+H) (E)
193			n-Bu	12	•	0,65 (XXVII)	403 (M+H) (C)

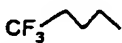
Bsp.-Nr.	R ¹	G ¹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
194				18	-	0,73 (VII)	437 (M+H) (C)
195	 a)		n-Bu	50	80 (Zers.)	0,17 (VII)	403 (M-Cl) (B)
196	 a)			72	120 (Zers.)	0,17	437 (M-Cl) (B)

a) mit HCl / Diethylether als Hydrochlorid-ausgefällt

[0334] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 13 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 13

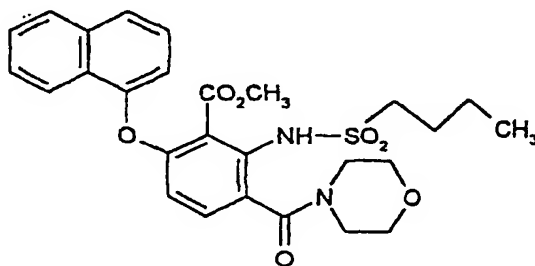


Bsp.	R ²	Aus- beute (%)	Smp.(°C)	R _f	MS (m/z)
197	nBu	49	92-3	0,23 (XXX)	436 (M+Na) (C)
198	Bzl	14	112-3	0,44 (XXX)	470 (M+Na) (C)
199	nPent	39	88-89	0,52 (XXXVI)	428 (M+H) (C)
200	CF ₃ 	18	Öl	0,27 (XI)	490 (M+Na) (C)

Beispiel 201

2-(n-Butylsulfonylamino)-4-(1-Naphthylthioxy)-benzoesäuremorpholinamid

[0335]



[0336] Zu einer Lösung von Beispiel 172 (0,420 g, 1,05 mmol) und Morpholin (90 µl; 11mmol) in DMF (5 ml) wurden Triethylamin (1,8 ml; 13 mmol) und 20 % Propanphosphorsäureanhydrid/ Ethylacetat (1,04 ml; 1,58 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe der gleichen Mengen Morpholin, Triethylamin und Propanphosphorsäureanhydridlösung und Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingengt, der Rückstand

EP 0 966 436 B1

wurde über Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid:Methanol = 30:1). Umkristallisation aus Methanol ergab weiße Kristalle.

Ausbeute: 33 mg (6,29 % d. Th.)

5 Fp.: 105-108°C

R_f: 0,55 (XXV)

MS: 469 (M+H) (B)

10 **[0337]** In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 201 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 14 aufgelisteten Verbindungen.

15

20

25

30

35

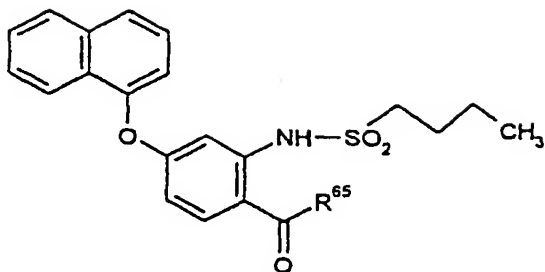
40

45

50

55

Tabelle 14

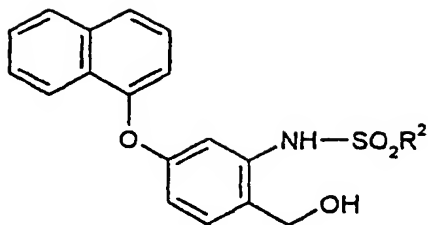


Bsp.	R^{65}	Aus- beute(%)	Smp. (°C)	R_f	MS (m/z)
202		3,18	Öl	0,23(XXV)	482(M+H)(C)
203		5,1	Öl	0,53(XXVI)	470(M+H)(C)
204		9,0	Öl	0,64(XXV)	457(M+H)(B)
205 ^{a)}		74	190 (Zers.)		482(M-Cl)

a) hergestellt durch Behandlung von Beispiel 202 mit 1N HCl/Ether.

[0338] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 15 aufgelisteten Verbindungen.

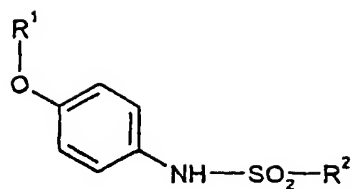
Tabelle 15



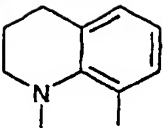
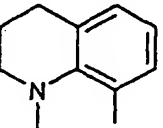
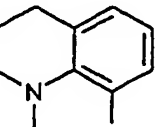
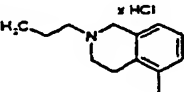
Bsp.	R ²	Aus- beute (%)	Smp.(°C)	R _f	MS (m/z)
206	nBu	81		0,45 (XXVII)	403 (M+NH ₄) (B)
207	Bzl	82	Öl	0,45 (XXX)	437 (M+NH ₄) (B)

[0339] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 16 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 16



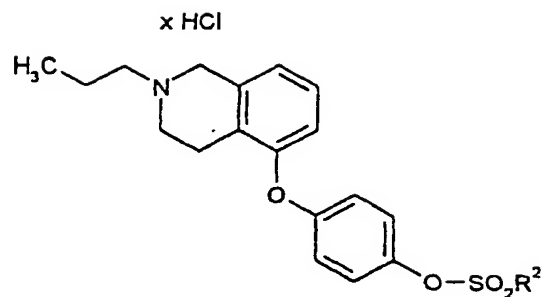
Bsp. ^{a)}	R ¹	R ²	Aus- beute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
208			33	196-7	0,79 (XXVI)	457(M-Cl) (C)
209			29	219-20	0,76 (XXVI)	507(M-Cl) (C)


Bsp. ^{a)}	R ¹	R ²	Aus- beute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
210	 $\text{CH}_3 \times \text{HCl}$	nPent	15	143-4	0,23 (IV)	389(M-Cl) (C)
211	 $\text{CH}_3 \times \text{HCl}$	Bzl	13	192-4	0,21 (IV)	409(M-Cl) (C)
212	 $\text{CH}_3 \times \text{HCl}$	1-Naphth	20	207-10	0,28 (IV)	445(M-Cl) (C)
213	 $\times \text{HCl}$	nPent	32		0,24 (XXV)	417(M-Cl) (C)

a) hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

[0340] In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 17 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 17

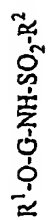


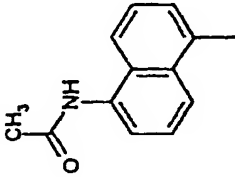
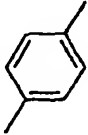
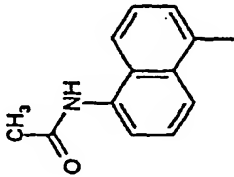
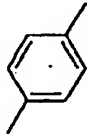
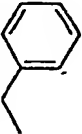
Bsp. ^{a)}	R ²	Aus- beute (%)	Smp.(°C)	R _f	MS (m/z)
214	nPent	31	151,5-152,5	0,38 (XXXVII)	418 (M-Cl) (C)
215	Bzl	48	164-168,5	0,27 (XXXVII)	438 (M-Cl) (C)
216	 CF ₃	50	171-2	0,24 (XXXVII)	458 (M-Cl) (C)
217	1-Naphth	64	156-157,5	0,31 (XXXVII)	474 (M-Cl) (C)

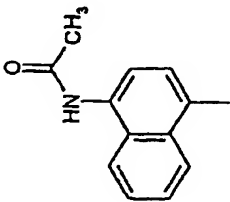
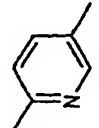
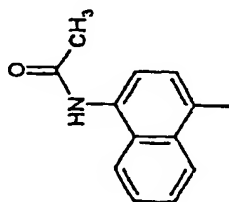
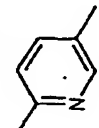
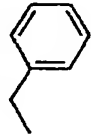
a) hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

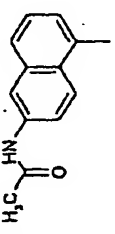
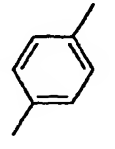
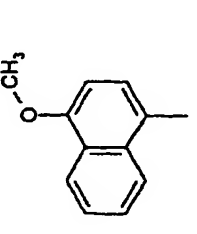
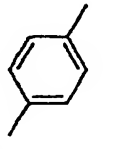
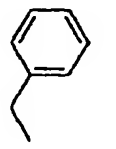
[0341] In Analogie zur Herstellung von Herstellungsbeispiel 1 wurden die in Tabelle 18 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 18



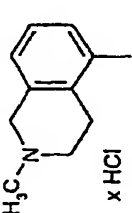
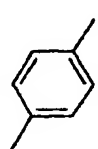

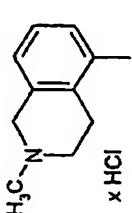
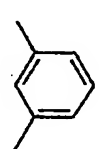

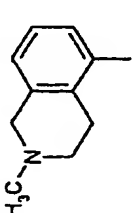
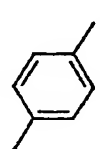
Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
223			nBu	25	0,56 (XXXIII)	195	413 (M+H)(E)
224				18	0,52 (XXXIII)	227	447 (M+H)(E)

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
225			n-Pent	49	0,35 (XXXII)	82	428 (M+H)(E)
226				13	0,39 (XXXII)	188	448 (M+H)(E)

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d. Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
227			n-Pent	7,5	0,41 (XLIII)	amorph	
228				30		168	420 (M+H)(E)

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
229			n-Pent	54	0,41 (XLIV)	122	400 (M+H)(E)
230				42	0,34 (XLIV)	99	-

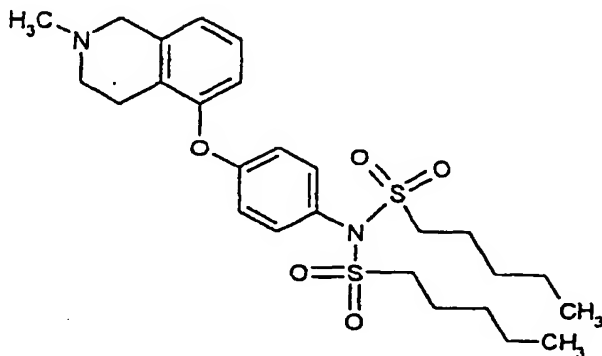
Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
231			n-Bu	39	0,38 (XLIV)	125	386 (M+H)(E)
232 ^{a)}				24	0,55 (XXXIV)	222	409 (M+H)(E)
233 ^{a)}			n-Pent	18	0,67 (XXXIV)	amorph	389 (M+H)(E)

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d. Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
234 ^{a)}	 H ₃ C-N x HCl			34	0,57 (XXXIV)	220	429 (M+H)(E)
235 ^{a)}	 H ₃ C-N x HCl			33	0,43 (XXXIII)	amorph	429 (M+H)(E)
236	 H ₃ C-N		n-Hex	14	0,38 (XXXIII)	115	-

a) Umwandlung in das Hydrochlorid aus dem freien Amin

Beispiel 237

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yloxy)-benzol

[0342]

[0343] Die Verbindung aus Beispiel 108 A (3,5 g, 13,8 mmol) wird analog zur Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 3 mit 1-Pentansulfonylchlorid (5,17 g, 30,3 mmol) und Triethylamin (9,6 ml, 70 mmol) in Dichlormethan (30 ml) bei 35 bis 40°C umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol, 98:2).

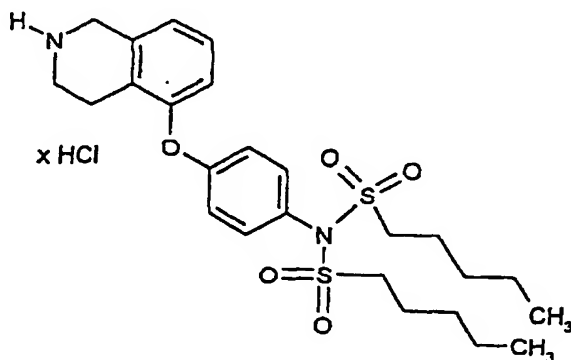
[0344] Ausbeute: 1,7 g, (24 % d. Th.)

$R_f = 0,58$ (XLV)

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 523$ (M+H)

Beispiel 238

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol-Hydrochlorid

[0345]

[0346] Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 237 (1 g, 1,92 mmol) in absolutem 1,2-Dichlorethan wird bei 0°C α -Chlorethylchlorformiat (1,1 g, 7,7 mmol) gegeben. Anschließend wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeeengt, mit Methanol (20 ml) versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach

EP 0 966 436 B1

Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingengt und der Rückstand aus absolutem Ethanol (13 ml) umkristallisiert.

[0347] Ausbeute: 625 mg (64,0 % d. Th.)

$R_f = 0,22$ (XXXIII)

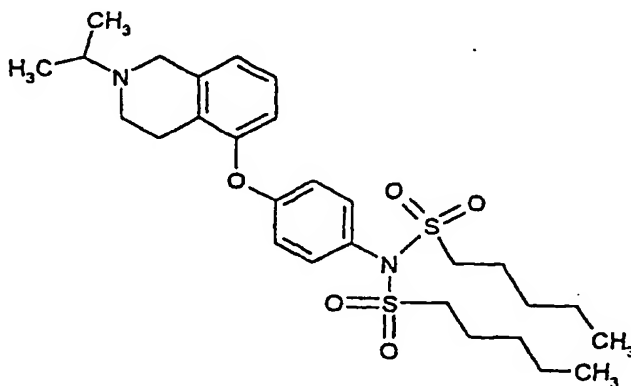
Smp.: 162°C

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 509$ (M+H)

Beispiel 239

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yloxy)-benzol

[0348]



[0349] Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 238 (300 mg, 0,55 mmol) in absolutem Methanol (15 ml) wird bei Raumtemperatur Aceton (1,0 g, 17,2 mmol), Molekularsieb (20 Perlen, 3 Å) und Natriumcyanoborhydrid (240 mg, 2,81 mmol) gegeben. Der pH des Reaktionsansatzes wird mit wenigen Tropfen Essigsäure zwischen 5 und 6 eingestellt. Es wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit Natronlauge alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

[0350] Ausbeute: 300 mg Rohprodukt, welcher direkt weiter zu Beispiel 240 umgesetzt wird.

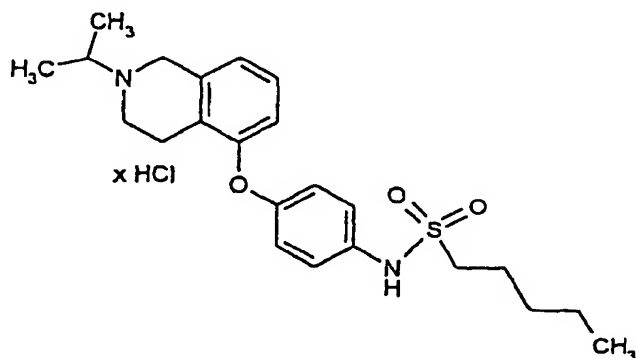
$R_f = 0,37$ (XXXIII)

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 551$ (M+H)

Beispiel 240

N-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol-Hydrochlorid

[0351]



[0352] Eine Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 239 (370 mg, 0,672 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) und 1 N Natronlauge (1,35 ml, 1,35 mmol) wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol, 98:2). Das Produkt wird nach Lösen in Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in das Hydrochlorid überführt.

[0353] Ausbeute: 239 mg (79 % d. Th.)

$R_f = 0,39$ (XXXIII)

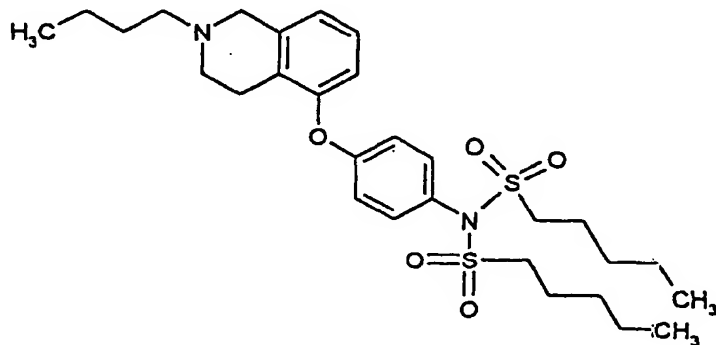
Smp.: amorph

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 417$ (M+H)

Beispiel 241

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol

[0354]



[0355] Das Produkt wird analog zum Beispiel 239 aus der Verbindung aus Beispiel 238 (215 mg, 0,394 mmol) und Butyraldehyd (889 mg, 12,3 mmol) hergestellt.

[0356] Ausbeute: 260 mg Rohprodukt, das direkt zu Beispiel 242 umgesetzt wird.

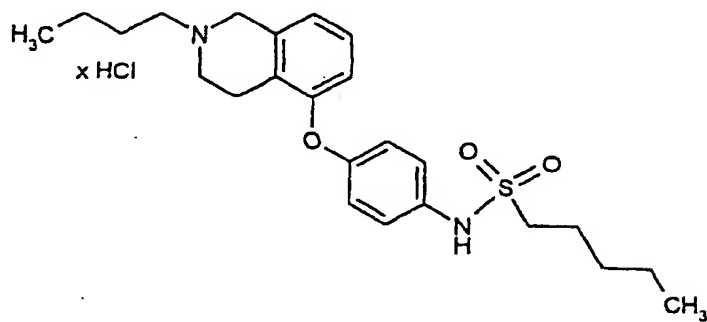
$R_f = 0,7$ (XXXIII)

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 565$ (M+H)

Beispiel 242

N-(1-Pentansulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol

[0357]



[0358] Das Produkt wird analog zum Beispiel 240 aus der Verbindung aus Beispiel 241 (255 mg, 0,451 mmol) hergestellt.

[0359] Ausbeute: 236 mg (64 % d. Th.)

$R_f = 0,25$ (XXXIII)

Smp.: 187 °C

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 431$ (M+H)

[0360] In Analogie zur Herstellung des Beispiel 97 wurden die in der Tabelle 19 aufgeführten Beispiele hergestellt:

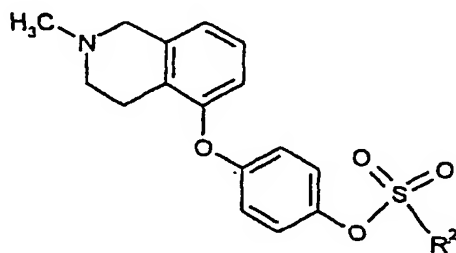

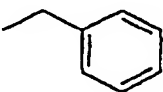
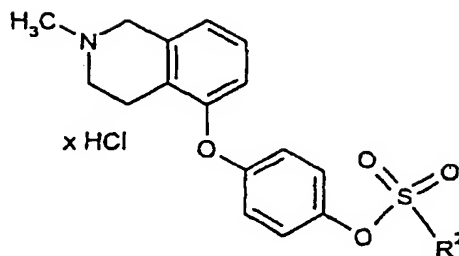


Tabelle 19

Bsp.	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp.(°C)	R _f (Lauf- mittel)	MS (m/z)
243	n-Pent	71	amorph	0,5 (XLV)	390 (M+H)(E)
244		28	Öl	-	430 (M+H)(E)
245		20	Öl	-	410 (M+H)(E)

[0361] Die Verbindungen aus Tabelle 19 werden durch Lösen in Methanol oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die entsprechenden in der Tabelle 20 aufgeführten Hydrochloride überführt.

Tabelle 20

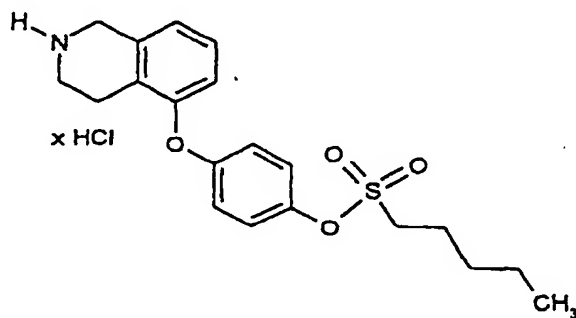


Bsp.	R ²	Smp. (°C)
246	n-Pent	amorph
247		176
248		87

Beispiel 249

4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-1-(1-pentansulfonyl)oxy-benzol

[0362]



[0363] Das Produkt wird analog zum Beispiel 238 aus der Verbindung aus Beispiel 243 (2 g, 5,14 mmol) hergestellt.

[0364] Ausbeute: 1,60 g (75 % d. Th.)

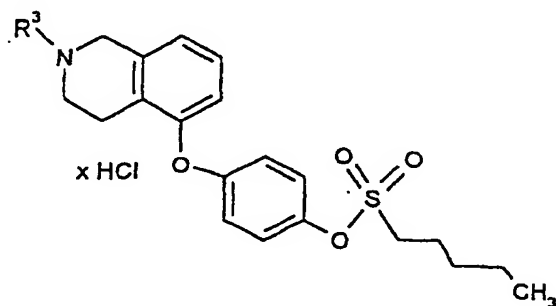
R_f = 0,23 (XXXIII)

Smp.: 143°C

MS (DCI, Isobutan): m/z = 376 (M+H)

[0365] In Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 wurden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt. Die Amine werden durch Lösen in Methanol oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die Hydrochloride überführt.

Tabelle 21

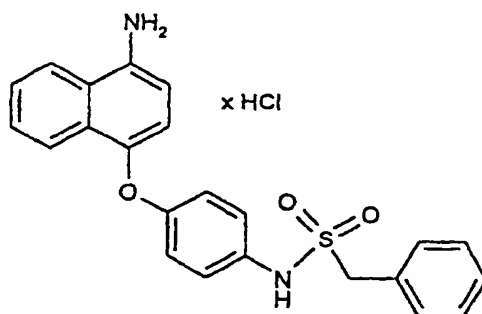


Bsp.	R ³	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
250	Ethyl	22	-	0,48 (XXXIII)	-
251	Isopropyl	85	185	0,56 (XXXIII)	418 (M+H)(E)
252	n-Butyl	55	151	0,69 (XXXIII)	432 (M+H)(E)

Beispiel 253

1-(4-Aminonaphth-1-yl-oxy)-4-(benzylsulfonylamino)-benzol-Hydrochlorid

[0366]



[0367] Die Verbindung aus Beispiel 190 (374 mg, 0,839 mmol) wird in warmem Ethanol (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure (200 ml) wird eineinhalb Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeeengt.

[0368] Ausbeute: 370 mg (100 % d. Th.)

$R_f = 0,46$ (XLI)

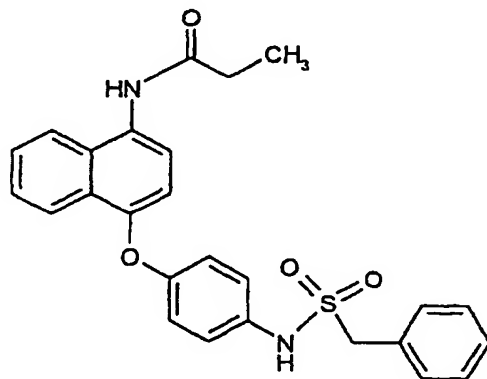
Smp.: 252°C

MS (FAB): $m/z = 405$ (M+H)

Beispiel 254

4-(Benzylsulfonylamino)-1-(4-ethylcarbonylamino-naphth-1-yl-oxy)benzol

[0369]



[0370] Eine Mischung bestehend aus der Verbindung aus Beispiel 253 (52 mg, 0,12 mmol) in absolutem Dichlormethan (40 ml) und absolutem Tetrahydrofuran (30 ml), Triethylamin (24 mg, 0,24 mmol) und Propionsäurechlorid (18 mg, 0,18 mmol) wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeeengt, und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

[0371] Ausbeute: 42 mg (% d. Th.)

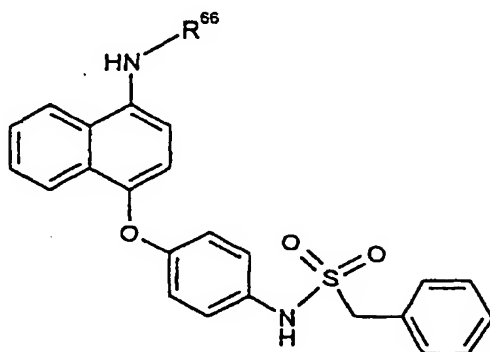
$R_f = 0,35$ (XLI)

Smp.: 180°C

MS (DCI, Isobutan): m/z = 461 (M+H)

[0372] In Analogie zur Herstellung des Beispiels 254 wurden die in der Tabelle 22 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 22

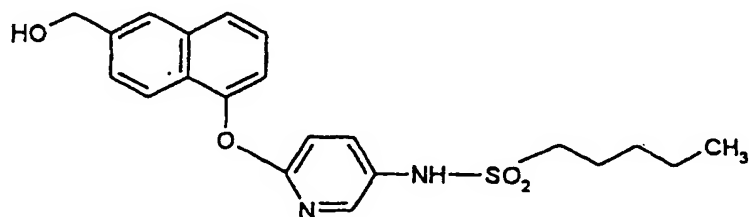


Bsp.	R ⁶⁶	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
255	Cyclopropyl- carbonyl	66	177	0,54 (XLI)	473 (M+H)(E)
256	Benzoyl	46	197	0,56 (XLI)	509 (M+H)(E)
257	Methansulfonyl	22	205	0,3 (XLVI)	483 (M+H)(E)

Beispiel 258

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(N-1-pentylsulfonyl)amino-pyridin

[0373]



EP 0 966 436 B1

[0374] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143 A (7,30 g; 27,4 mmol).

[0375] Ausbeute: 2,98 g (27 % d. Th.)

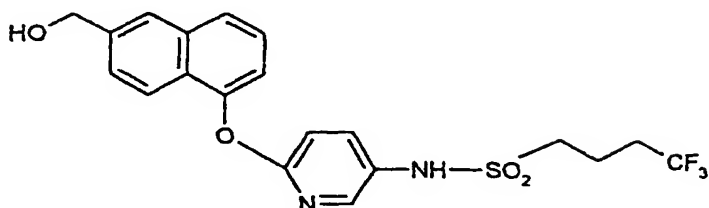
$R_f = 0,42$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 401$ (M+H)

Beispiel 259

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)aminopyridin

[0376]



[0377] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143 A (1,01 g; 3,78 mmol).

[0378] Ausbeute: 0,62 g (36 % d. Th.)

Smp.: 60°C

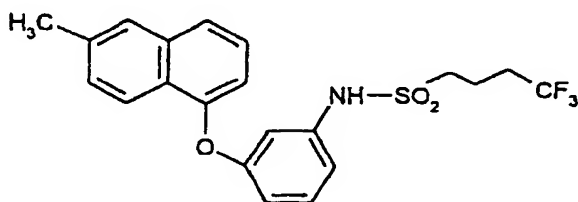
$R_f = 0,36$ (VII)

MS (DCI/NH₃): $m/z = 441$ (M+H)

Beispiel 260

3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol

[0379]



[0380] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 141 A (0,90 g; 3,61 mmol).

[0381] Ausbeute: 1,09 g (71 % d. Th.)

Smp.: 75-77°C

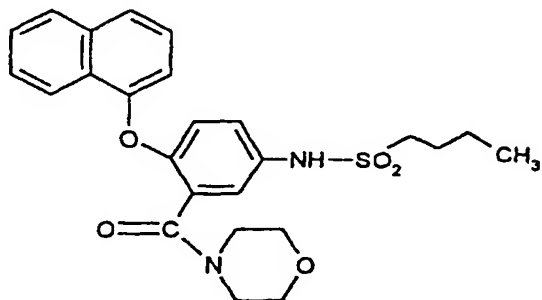
$R_f = 0,38$ (Dichlormethan)

MS (ESI): $m/z = 424$ (M+H)

Beispiel 261

5-(1-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)-benzoesäure-N-morpholinamid

[0382]



[0383] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 ausgehend von Beispiel 75 (0,509 g; 1,27 mmol).

[0384] Ausbeute: 0,425 g (71 % d. Th.)

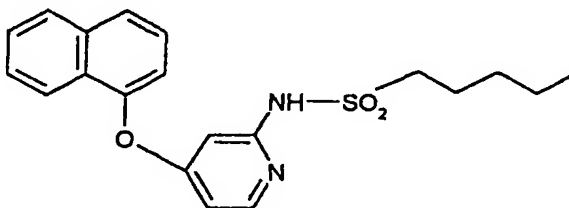
$R_f = 0,29$ (Dichlormethan:MeOH = 40:1)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 486$ (M+H)

Beispiel 262

4-(Naphth-1-yl-oxy)-2-(1-N-pentylsulfonyl)aminopyridin

[0385]



[0386] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend von Beispiel 139 A (0,300 g; 1,27 mmol).

[0387] Ausbeute: 0,164 g (35 % d. Th.)

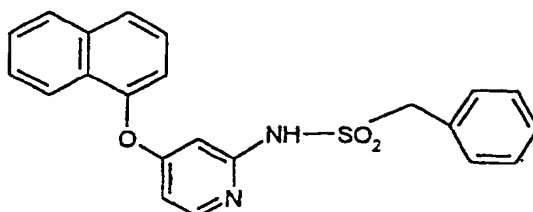
$R_f = 0,66$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 371$ (M+H)

Beispiel 263

2-(N-Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-pyridin

[0388]



[0389] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend von Beispiel 139 A (0,300 g; 1,27 mmol).

[0390] Ausbeute: 0,289 g (58% d. Th.)

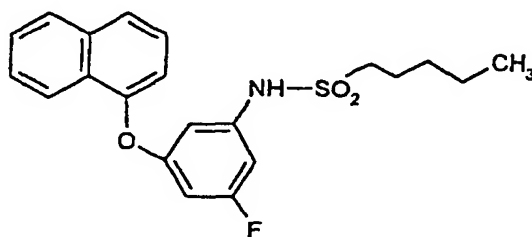
$R_f = 0,55$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 391$ (M+H)

Beispiel 264

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol

[0391]



[0392] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

[0393] Ausbeute: 1,49 g (96 % d. Th.)

Smp.: 72°C

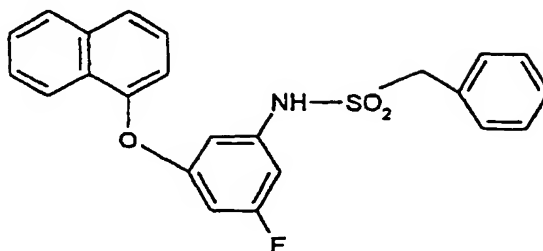
$R_f = 0,50$ (IV)

MS (ESI): $m/z = 410$ (M+Na)

Beispiel 265

1-(N-Benzylsulfonyl)amino-3-fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-benzol

[0394]



[0395] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

[0396] Ausbeute: 1,29 g (77 % d. Th.)

Smp.: 122°C

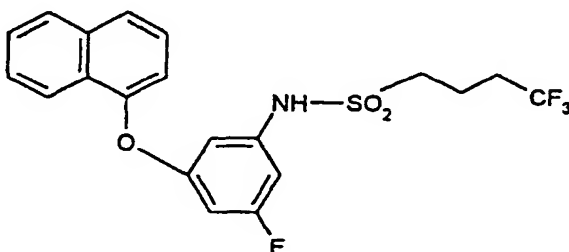
$R_f = 0,54$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 425$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 266

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol

[0397]



[0398] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

[0399] Ausbeute: 1,18 g (69 % d. Th.)

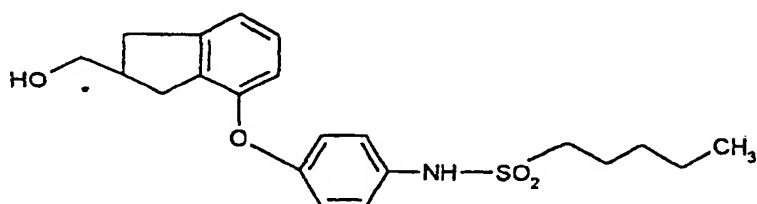
$R_f = 0,49$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 445$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiele 267 und 268

(R)- und (S)-1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol

[0400]



Enantiomer A (Beispiel 267) und Enantiomer B (Beispiel 268)

[0401] Die Verbindung aus Beispiel 186 (0,100 g; 0,257 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm, Laufmittel 82 % Petroleumbenzin/18 % iPrOH, T = 50°C, Fluß = 0,2 ml/min) in die beiden Enantiomere A (Beispiel 267) und B (Beispiel 268) getrennt.

Beispiel 267:

Ausbeute: 34,3 mg (68 % d. Th.)
Retentionszeit: 10,6 min

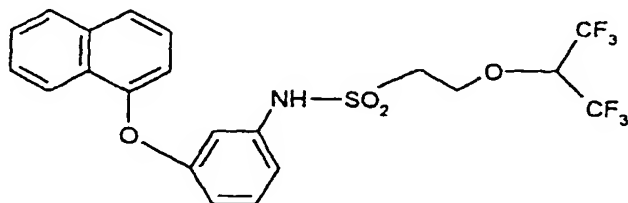
Beispiel 268:

Ausbeute: 13,3 mg (26 % d. Th.)
Retentionszeit: 11,4 min

Beispiel 269

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-[2-(bis-trifluormethyl-methoxy)ethylsulfonyl]amino-benzol

[0402]



[0403] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g; 2,20 mmol).

[0404] Ausbeute: 0,315 g (28% d. Th.)

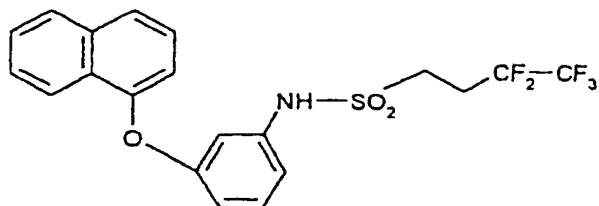
R_f = 0,56 (Dichlormethan)

MS (DCI, NH_3): m/z = 511 ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 270

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)amino-benzol

5 [0405]



20

[0406] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g, 2,20 mmol).

[0407] Ausbeute: 0,665 g (63 % d. Th.)

$R_f = 0,54$ (Dichlormethan)

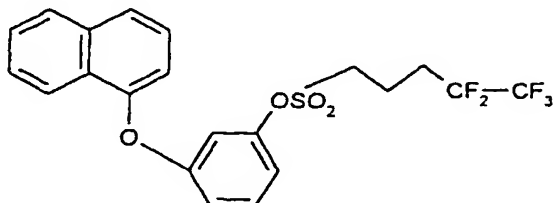
25 MS (DCI, NH_3): $m/z = 477$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 271

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

30

[0408]



40

45 [0409] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,210 g; 0,89 mmol).

[0410] Ausbeute: 0,346 g (85 % d. Th.)

$R_f = 0,38$ (Dichlormethan)

MS (ESI): $m/z = 461$ ($\text{M} + \text{H}$)

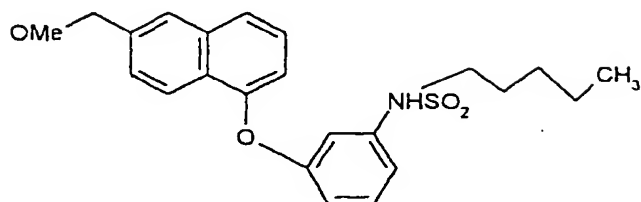
50

55

Beispiel 272

3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol

[0411]



[0412] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 144 A (59,0 mg; 0,21 mmol).

[0413] Ausbeute: 64 g (74 % d. Th.)

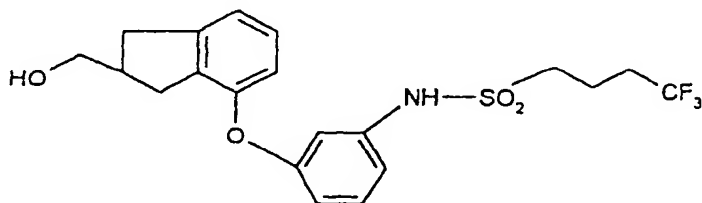
$R_f = 0,77$ (Dichlormethan:EE = 10:1)

MS (OCI, NH_3): $m/z = 431$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 273

(R,S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol

[0414]



[0415] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 146 A (0,800 g; 3,13 mmol):

[0416] Ausbeute: 0,832 g (64 % d. Th.)

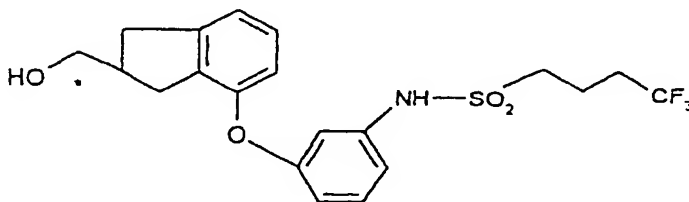
$R_f = 0,50$ (VII)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 447$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiele 274 und 275

(R) und (S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol

[0417]



Enantiomer A (Beispiel 274) und Enantiomer B (Beispiel 275)

[0418] Die Verbindung aus Beispiel 273 (0,560 g; 1,30 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiralpak AD 10 μ m, 250 x 20 mm, Laufmittel 88 % Petroleumbenzin 40°C-70°C/12 % EtOH, T = 15°C) in die Enantiomeren A (Beispiel 274) und B (Beispiel 275) getrennt.

Beispiel 274:

Ausbeute: 85 mg (15 % d. Th.)

Retentionszeit: 13,3 min.

Beispiel 275:

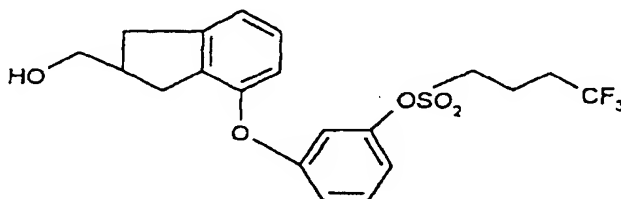
Ausbeute: 80 mg (14 % d. Th.)

Retentionszeit: 15,6 min.

Beispiel 276

(R,S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol

[0419]



[0420] Eine Lösung des Beispiels 147 A (1,228 g; 4,79 mmol) in THF (10 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit Kalium-tert-butanolat (0,538 g, 4,79 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 4,4,4-Trifluorbutan-1-sulfonsäurechlorid (1,009 g; 4,79 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung wird 16 h nachgerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (50 ml) wird mit Wasser (50 ml) und ges. wäßriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: EE (3:1) chromatographiert.

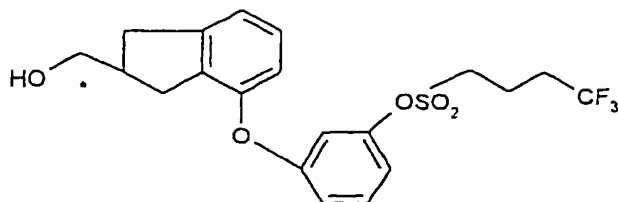
[0421] Ausbeute: 0,894 g (41 % d. Th.)

 $R_f = 0,39$ (Tol:EE = 3:1)MS (DCI, NH_3): $m/z = 448$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Beispiele 277 und 278

(R)- und (S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol

[0422]



(+) -Enantiomer A (Beispiel 277) und (-) -Enantiomer B (Beispiel 278)

[0423] Die Verbindung aus Beispiel 276 (490 mg, 1,14 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiracel OD, 10 μ m, 250 x 20 mm, Fluß 10 ml/min, Laufmittel 80 % Petroleumbenzin 40-70°C / 20 % Isopropanol, T = 10°C) in die Enantiomeren A (Beispiel 277) und B (Beispiel 278) getrennt.

Beispiel 277:

Ausbeute: 111 mg (23 % d. Th.)

Smp.: 60-61°C

Retentionszeit: 12,5 min

 $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, MeOH) = + 10,70

Beispiel 278:

Ausbeute 105 mg (21 % d. Th.)

Smp.: 60-61°C

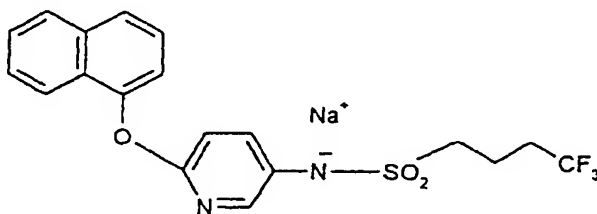
Retentionszeit: 15,4 min

 $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, MeOH) = - 10,35

Beispiel 279

5-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonylamino]-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin Natriumsalz

[0424]



[0425] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 189 (452 mg; 1,10 mmol).

[0426] Ausbeute: 315 mg (66 % d. Th.)

Smp.: 170°C (Z)

[0427] In Analogie zu Beispiel 279 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 23 aufgelisteten Beispiele.

5

10

15

20

25

30

35

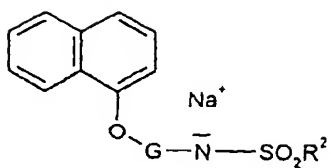
40

45

50

55

Tabelle 23

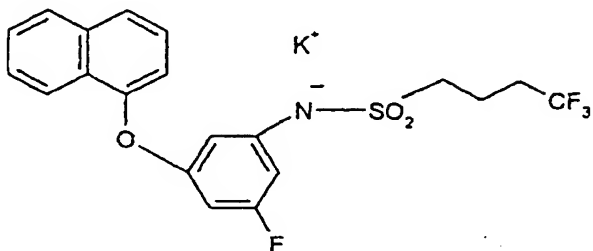


Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)
280		n-Pent	82	150 (Z.)
281			92	210 (Z.)
282		n-Pent	99	95 (Z.)
283			98	105 (Z.)
284			98	56-60

Beispiel 285

5-Fluor-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(naphthyl-1-oxy)-benzol Kaliumsalz

[0428]



[0429] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 266 (400 mg; 0,94 mmol) mit Kalium-tert-butanolat (105 mg; 0,94 mmol) statt Natriummethylat.

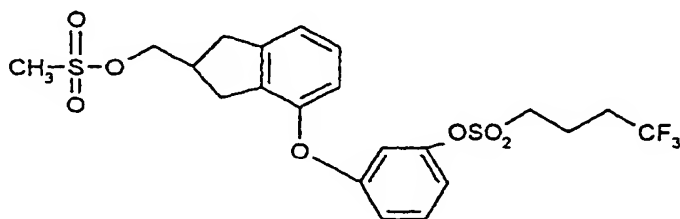
[0430] Ausbeute: 433 mg (99 % d. Th.)

Smp.: 46-50°C

Beispiel 286

(R,S)-1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(2-methansulfonyloxymethylindanyl-4-oxy)-benzol

[0431]



[0432] Zur Lösung des Beispiels 276 (665 mg; 1,55 mmol) und Triethylamin (235 mg; 2,32 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man unter Argon bei -10°C Methansulfonsäurechlorid (195 mg; 1,70 mmol), läßt noch 30 min bei -10°C rühren und läßt den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt und mit Wasser (20 ml), 1 N Salzsäure (10 ml), ges. wäßriger NaHCO₃-Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt.

[0433] Ausbeute: 706 mg (88 % d. Th.)

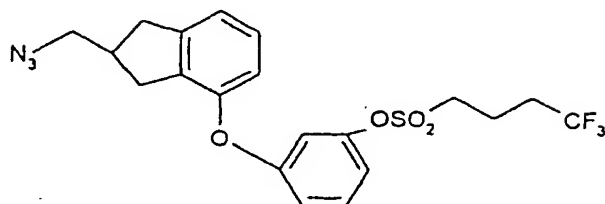
R_f = 0,74 (VII)

MS (ESI): m/z = 509 (M+H)

Beispiel 287

(R,S)-3-(2-Azidomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol

[0434]



[0435] Eine Lösung des Beispiels 286 (637 mg; 1,25 mmol) in DMSO (5 ml) wird mit Natriumazid (407 mg; 6,26 mmol) versetzt und 1 h bei 80°C unter Argon gerührt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) wird mit Diethylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt.

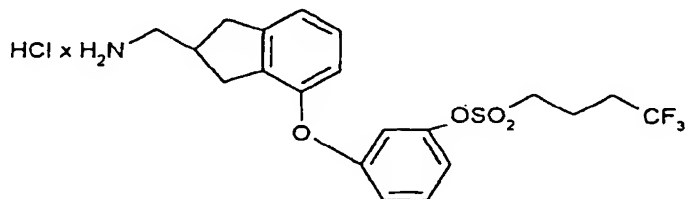
[0436] Ausbeute: 507 mg (87% d. Th.)

 $R_f = 0,78$ (IV)MS (EI): $m/z = 427$ (M-N₂)

Beispiel 288

(R,S)-3-(2-Aminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid

[0437]



[0438] Beispiel 287 (457 mg; 1,00 mmol) wird in MeOH (10 ml) gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle, 10 %ig (50 mg) versetzt und 1,5 h bei 1 bar Wasserstoff hydriert. Der Ansatz wird über Kieselgel filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Diethylether (5 ml) und MeOH (4 ml) aufgenommen und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (2 ml) versetzt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

[0439] Ausbeute: 321 mg (69 % d. Th.)

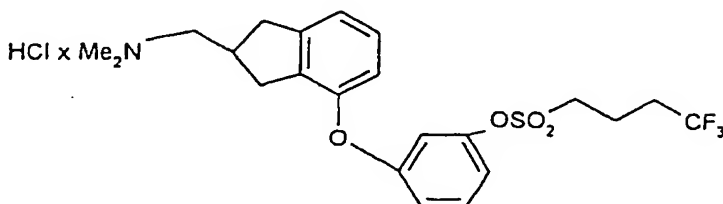
Smp.: 192°C

 $R_f = 0,10$ (Dichlormethan:MeOH = 20:1)MS (DCI, NH₃): $m/z = 430$ (M+H)

Beispiel 289

(R,S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluoro-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid

[0440]



[0441] Beispiel 288 (140 mg; 0,30 mmol) wird in Dichlormethan gelöst und mit wäßriger NH_3 -Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen (2 x 20 ml). Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in Acetonitril (5,0 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit einer 37 %igen wäßrigen Formaldehydlösung (246 mg; 3,0 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (191 mg; 3,0 mmol) versetzt. Man läßt 30 min bei Raumtemperatur rühren, stellt mit Essigsäure pH 3 ein, läßt 5 min rühren und gibt 20 ml 1 N NaOH zu. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (2 x 20 ml) gewaschen. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in MeOH (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (0,1 ml) versetzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeeengt.

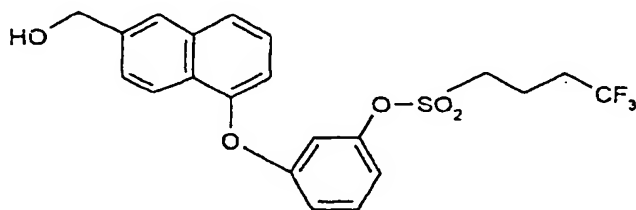
[0442] Ausbeute: 134 mg (90 % d. Th.)

 $R_f = 0,33$ (XXV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 458$ (M+H)

Beispiel 290

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)-sulfonyl]amino-3-(6-hydroxy-methyl-naphthyl-1-oxy)benzol

[0443]



[0444] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 A (1,01 g; 3,80 mmol).

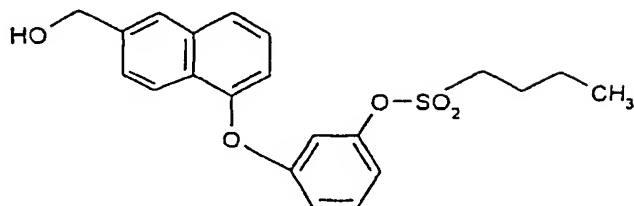
[0445] Ausbeute: 0,72 g (43 % d. Th.)

 $R_f = 0,60$ (Tol:EE = 5:4)MS (DCI, NH_3): $m/z = 458$ (M+ NH_4)

Beispiel 291

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

[0446]



[0447] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 (5,33 g; 20,0 mmol).

[0448] Ausbeute: 4,00 g (49 % d. Th.)

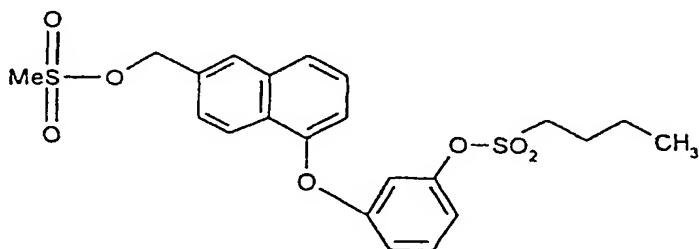
$R_f = 0,67$ (VI)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 418$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 292

3-(6-Methansulfonyloxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

[0449]



[0450] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 286 ausgehend von Beispiel 291 (3,73 g, 9,00 mmol).

[0451] Ausbeute: 3,19 g (74 % d. Th.)

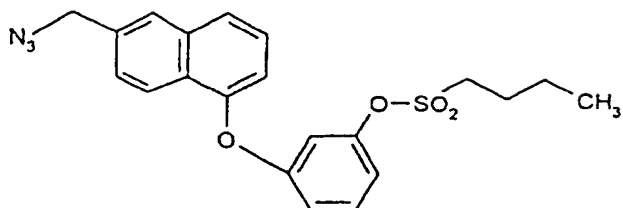
$R_f = 0,64$ (Tol:EE = 5:2)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 496$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 293

3-(6-Azidomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol

[0452]



[0453] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 287 ausgehend von Beispiel 292 (3,60 g; 7,52 mmol).

[0454] Ausbeute 2,68 g (84 % d. Th.)

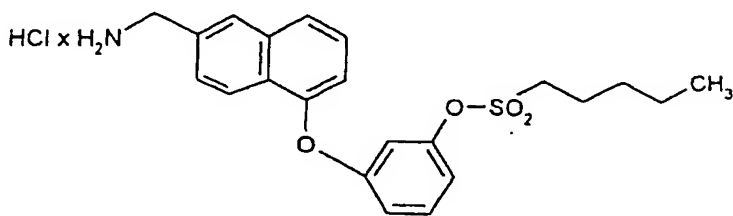
$R_f = 0,88$ (Tol:EE = 5:2)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 443$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 294

3-(6-Aminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol Hydrochlorid

[0455]



[0456] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 288 ausgehend von Beispiel 293 (2,40 g; 5,64 mmol).

[0457] Ausbeute: 2,23 g (90 % d. Th.)

Smp.: $>150^\circ\text{C}$ (Z.)

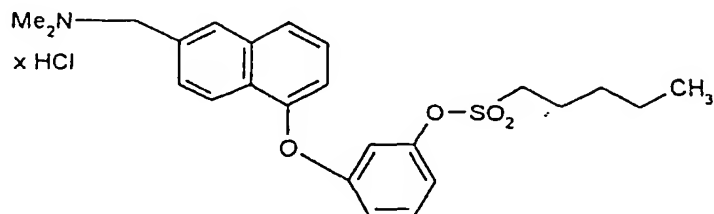
$R_f = 0,41$ (XXV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 400$ ($\text{M} + \text{H}$)

Beispiel 295

3-(6-N,N-Dimethylaminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol Hydrochlorid

[0458]



[0459] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 289 ausgehend von Beispiel 294 (1,09 g, 2,50 mmol).

[0460] Ausbeute: 0,220 g (19 % d. Th.)

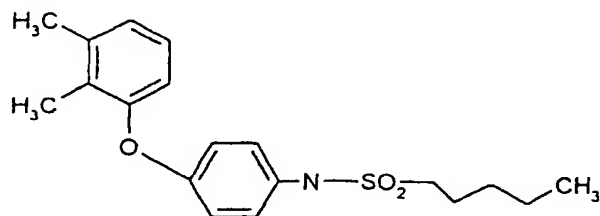
$R_f = 0,49$ (XXV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 428$ (M+H)

Beispiel 296

1-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)-benzol

[0461]



[0462] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 29 A (7,25 g; 34,0 mmol).

[0463] Ausbeute: 10,9 g (93 % d. Th.)

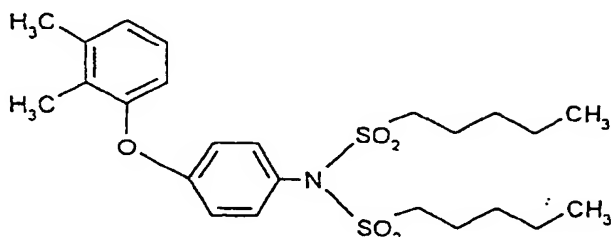
$R_f = 0,43$ (IV)

MS (ESI): $m/z = 348$ (M+H)

Beispiel 297

1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)benzol

[0464]



[0465] Zur Lösung von Beispiel 296 (3,48 g; 10,0 mmol) in THF (40 ml) gibt man unter Eiskühlung Kalium-tert.-butylat (1,18 g; 10,5 mmol), läßt 20 min rühren und tropft dann 1-Pentansulfonylchlorid (2,04 g; 12,0 mmol) bei 0°C zu. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und extrahiert nach Zugabe von Wasser dreimal mit Ethylacetat. Die vereinten org. Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

[0466] Ausbeute: 3,71 g (77 % d. Th.)

Smp.: 91°C

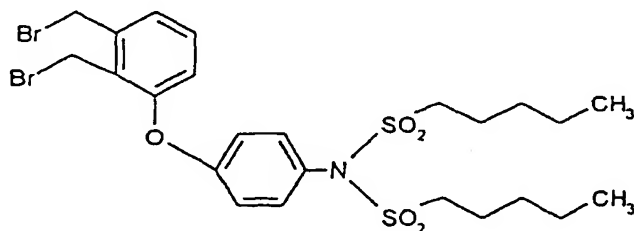
R_f = 0,64 (PE:Diethylether = 10:3)

MS (ESI): m/z = 482 (M+H)

Beispiel 298

1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-[2,3-(bis-brommethyl)-phenyl-1-oxy]benzol

[0467]



[0468] Zur Lösung des Beispiels 297 (13,0 g; 27,0 mmol) in CCl₄ (250 ml) gibt man N-Bromsuccinimid (10,2 g; 57,4 mmol) und erhitzt den Ansatz bei gleichzeitiger Bestrahlung mit einer 300 W-Lampe 4 h zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Diethylether (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Cyclohexan kristallisiert.

[0469] Ausbeute: 13,4 g (78 % d. Th.)

Smp.: 68-75°C

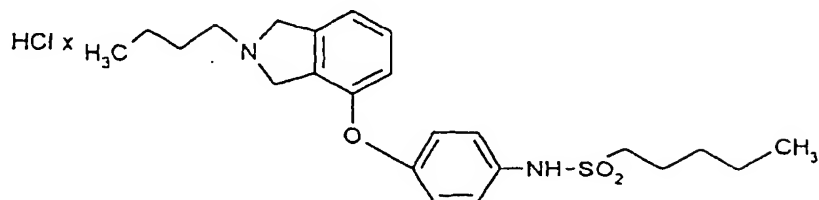
R_f = 0,90 (PE:Diethylether = 10:3)

MS (ESI): m/z = 662 (M+Na)

Beispiel 299

4-(1-N-Butyl-isoindolyl-3-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-amino-benzol Hydrochlorid

[0470]



[0471] Eine Lösung von Beispiel 298 (0,750 g, 1,17 mmol) und n-Butylamin (0,858 g, 11,7 mmol) in THF (150 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit 1 N NaOH (5,0 ml) und rührt den Ansatz 24 h bei 50°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: Ethylacetat (1:1) chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (1 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

[0472] Ausbeute: 0,255 g (47 % d. Th.)

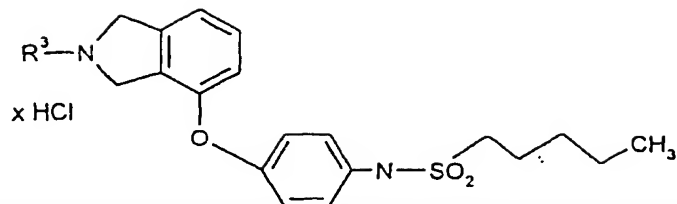
Smp.: 70-73°C (Z.)

R_f = 0,37 (VII)

MS (DCI, NH₃): m/z = 417 (M+H)

[0473] In Analogie zu Beispiel 299 werden die in Tabelle 24 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

Tabelle 24

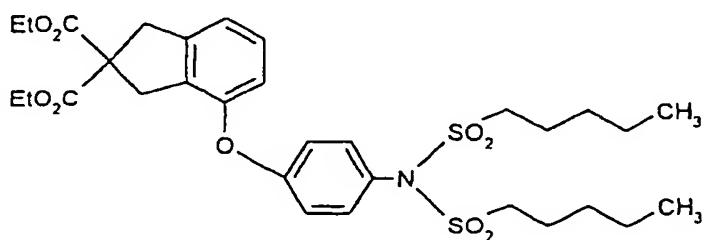


Bsp.	R ³	Ausbeute (% d. Th.)	R _f	MS
300	Me	63	0,50 (XXV)	375 (M+H), B
301	nPr	50	0,58 (XXV)	403 (M+H), B

Beispiel 302

4-[2,2-Bis-(ethoxycarbonyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N,N-bis(1-pentylsulfonyl)amino]-benzol

[0474]



[0475] Eine Lösung von Beispiel 298 (2,00 g; 3,13 mmol) und Malonsäurediethylester (0,50 g; 3,13 mmol) in 2-Butanon (30 ml) wird mit Kaliumcarbonat (1,88 g; 13,6 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE (30:1) chromatographiert.

[0476] Ausbeute: 0,480 g (24 % d. Th.)

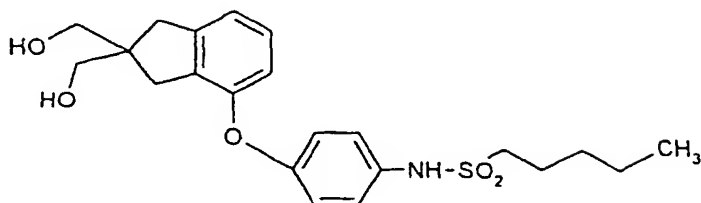
R_f = 0,53 (X)

MS (ESI): m/z = 638 (M+H)

Beispiel 303

4-[2,2-Bis(hydroxymethyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N-1-pentylsulfonyl]amino-benzol

[0477]



[0478] Zur Lösung von Beispiel 302 (452 mg; 0,71 mmol) in THF (5,0 ml) tropft man unter Argon bei Raumtemperatur Lithiumaluminiumhydrid, 1 N Lösung in THF (1,42 ml; 1,42 mmol) und läßt 18 h bei Raumtemperatur rühren. Nach Zugabe von ges. wäßriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) wird mit Ethylacetat (1 x 50 ml, 2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. wäßriger NaCl -Lösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 1:1 chromatographiert.

[0479] Ausbeute: 149mg (49 % d. Th.)

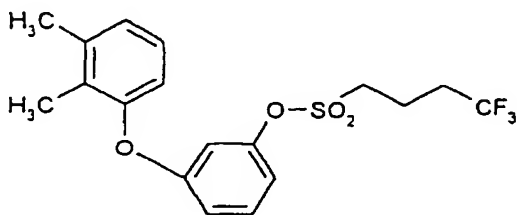
Smp.: 135-137°C

 $R_f = 0,25$ (VII)MS (ESI): $m/z = 442$ (M+Na)

Beispiel 304

3-(2,3-Dimethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butyl-sulfonyl)oxy-benzol

[0480]



[0481] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 150A (4,54 g; 21,2 mmol).

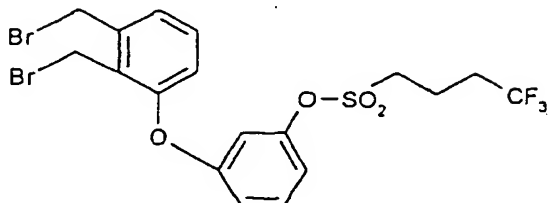
[0482] Ausbeute: 7,80 g (95 % d. Th.)

 $R_f = 0,51$ (Toluol)MS (DCI, NH_3): $m/z = 406$ (M+ NH_4)

Beispiel 305

3-(2,3-Bis-brommethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-benzol

[0483]



[0484] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 298 ausgehend von Beispiel 304 (6,76 g; 17,4 mmol).

[0485] Ausbeute: 7,98 g (84 % d. Th.)

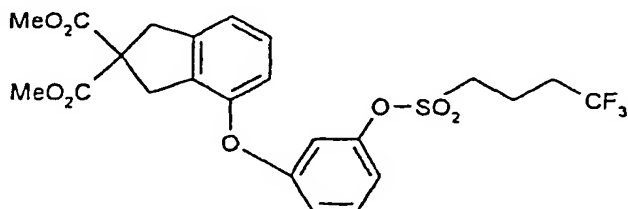
$R_f = 0,71$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 564$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 306

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-[2,2-bis-(methoxycarbonyl)-indanyl-4-oxy-benzol

[0486]



[0487] Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 302 ausgehend von Beispiel 305 (6,00 g; 10,2 mmol).

[0488] Ausbeute: 1,95 g (37 % d. Th.)

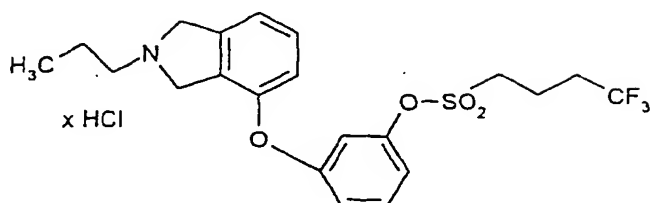
$R_f = 0,45$ (X)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 534$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 307

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(1-N-propylisoindolinyl-3-oxy)benzol

[0489]



[0490] Eine Lösung von Beispiel 305 (2,00 g; 3,66 mmol) und n-Propylamin (2,16 g; 36,6 mmol) in THF (200 ml) wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit 5 %iger wäßriger K_2CO_3 -Lösung und zweimal mit Wasser extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:MeOH = 20:1 chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer ges. Lösung von HCl in Diethylether (1,5 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

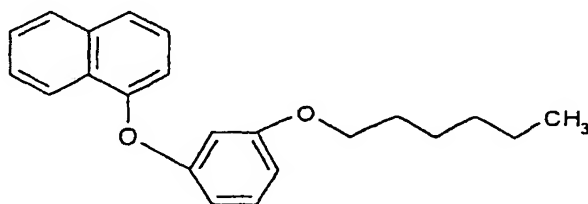
[0491] Ausbeute: 0,775 g (44 % d. Th.)

 $R_f = 0,29$ (XXXII)MS (ESI): $m/z = 444$ (M+H)

Beispiel 308

3-(1-Hexyl)oxy-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

[0492]



[0493] Eine Lösung von Beispiel 63 A (300 mg; 1,27 mmol) in Aceton (5,0 ml) wird mit Kaliumcarbonat (193 mg; 1,40 mmol) und 1-Jodhexan (296 mg; 1,40 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Aceton im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser (30 ml) aufgenommen und mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan:Dichlormethan (4:1) chromatographiert.

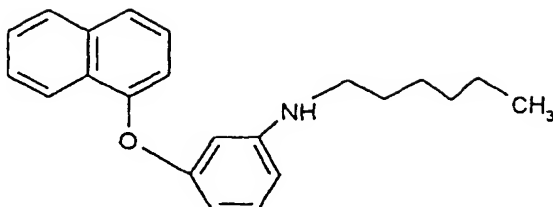
[0494] Ausbeute: 285 mg (69% d. Th.)

 $R_f = 0,50$ (PE:Dichlormethan = 4:1)MS (DCI, NH_3): $m/z = 321$ (M+H)

Beispiel 309

N-1-Hexyl-3-(naphthyl-1-oxy)anilin

[0495]



[0496] Eine Lösung von Beispiel 45 A (1,176 g; 5,00 mmol) und 1-Jodhexan (0,509 g; 2,40 mmol) in Petrolether (10 ml) wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1-Jodhexan (0,170 g, 0,80 mmol) und THF (4 ml) wird weitere 3 h unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (50 ml) wird mit verd. Ammoniak-Lösung (50 ml) und Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert mit Cyclohexan:Dichlormethan (3:1).

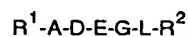
[0497] Ausbeute: 0,211 g (28 % d. Th.)

$R_f = 0,86$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 320$ (M+H)

Patentansprüche

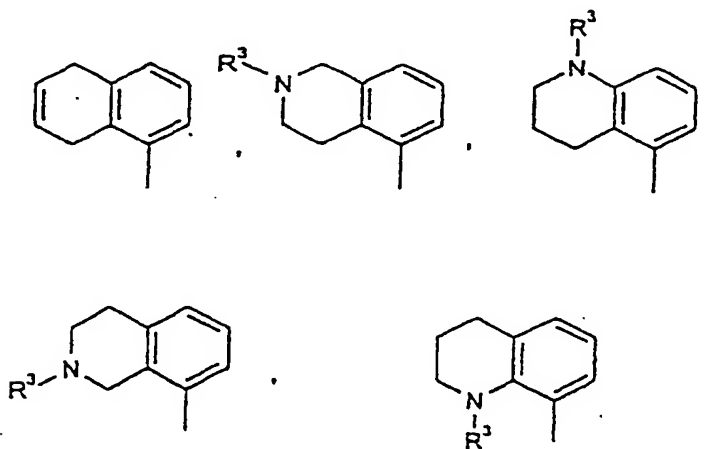
1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

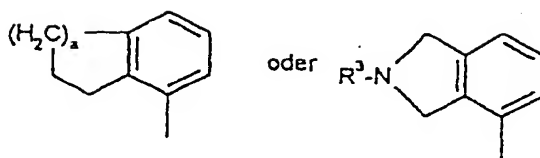


(I)

in welcher

R^1 für Naphthyl oder für einen Rest der Formel





steht,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R³ Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵,
worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo (C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR⁸ enthalten kann,
worin

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und

einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷
worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -N(R⁹)- steht,
worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

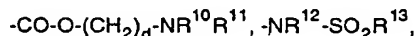
R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen

EP 0 966 436 B1

aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln



worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel $-(\text{CH}_2)_g-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ darstellen, worin

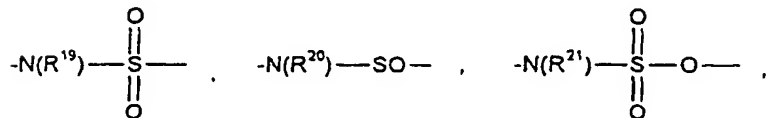
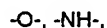
g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

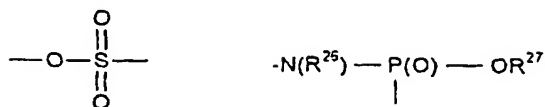
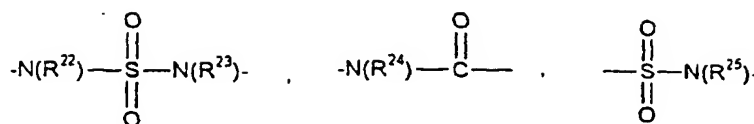
und

R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

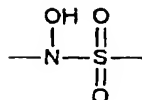
R¹⁶ (C₆-C₁₀)-Aryl bedeutet,

für einen Rest der Formel





oder



steht,
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,
und worin R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Was-
serstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, oder

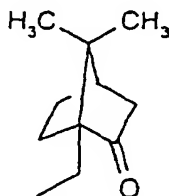
R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,

R² für (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit
bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder
mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe aus-
gewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel



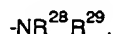
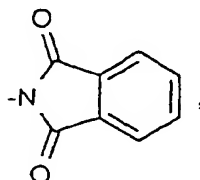
oder Morpholin steht, oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder

für (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl oder (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder
mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe aus-
gewählt sind, die besteht aus:

EP 0 966 436 B1

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy, einem Rest der Formel



worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

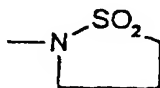
und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ wie oben definiert sind,

oder

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

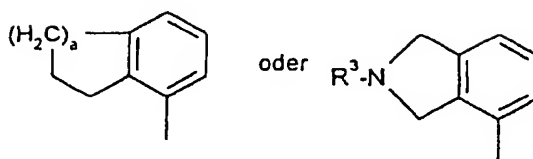
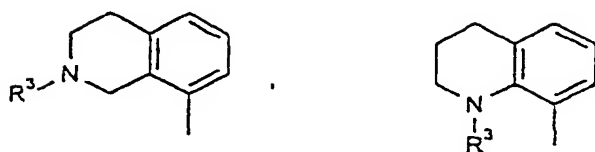
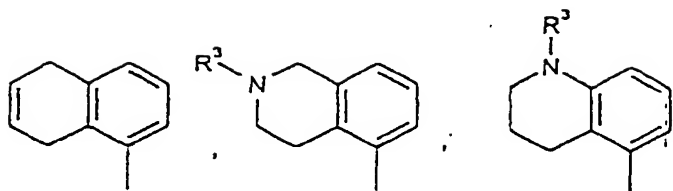
und deren Salze,

zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

2. Verbindungen der Formel (1) nach Anspruch 1, worin

R¹

für Naphthyl oder für einen Rest der Formel



steht,
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R³ Wasserstoff, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₅)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)₆-NR⁴R⁵
worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₄)-Acyl, cyclo(C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

EP 0 966 436 B1

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und
einer Gruppe
der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷ worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet

und

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₅)-Alkyl bedeutet,

A und E

gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D

für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -NR⁹-steht, worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

G

für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵ und -OR¹⁶,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

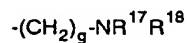
R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat

und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel



darstellen,
worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

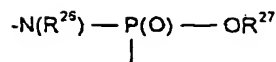
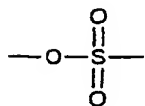
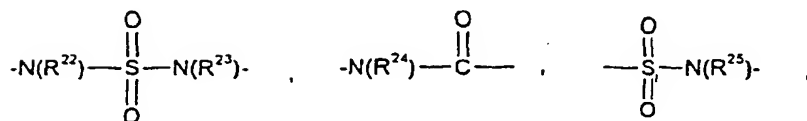
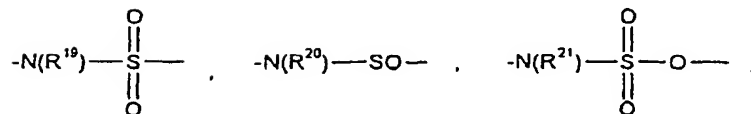
und

R^{17} und R^{18} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

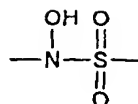
R^{16} Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



oder



steht,
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,
und
worin

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder
verschieden
sind und
Wasserstoff
oder (C₁-C₃)
-Alkyl be-
deuten,

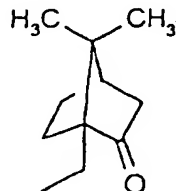
oder

R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,

R²

für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Pyrimidyl steht,
die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder ver-
schiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe
ausgewählt sind, die besteht aus:

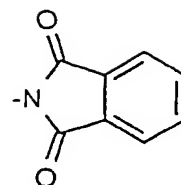
Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und (C₁-C₄)-Alkyl,
oder
für den Rest der Formel



oder für Morpholin steht,
oder

für Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl steht, oder
für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl oder (C₂-C₁₀)-Alkynyl steht,
die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder ver-
schiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe
ausgewählt sind die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₄)-Alkoxy,
(C₁-C₅)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₄)-Alkoxy, ei-
nem Rest der Formel



und $-NR^{28}R^{29}$,
worin

R^{28} und R^{29} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

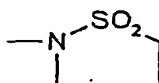
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$,

worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeuten, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$,
worin R^{30} und R^{31} wie oben definiert sind,

oder

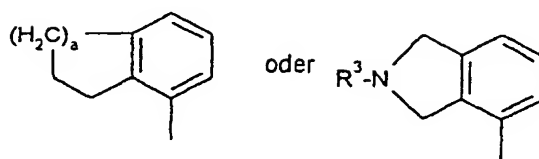
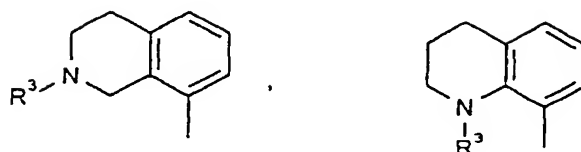
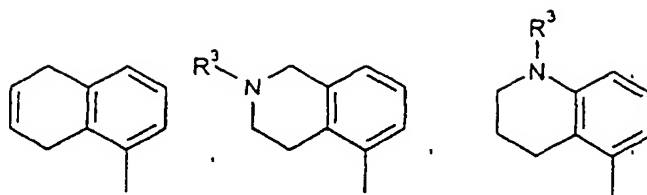
L und R^2 gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen, und deren Salze,
zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin

R^1 für Naphthyl, oder für einen Rest der Formel



steht,
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^3 Wasserstoff, (C_2-C_3) -Alkenyl, (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann, einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$ worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_3) -Acyl, cyclo (C_4-C_6) -Acyl, Benzoyl oder (C_1-C_3) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono (C_1-C_3) -Alkylamino, Di (C_1-C_3) -Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

EP 0 966 436 B1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

A und E

D

G

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und
einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷
worin

R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl bedeutet,

und

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₃)-Alkyl stehen,

für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -NR⁹- steht,
worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl bedeutet,

für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵, -CH₂OH und -OR¹⁶,

worin

d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R¹² Wasserstoff bedeutet,

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind oder einen Rest der Formel -(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸ bedeuten,
worin

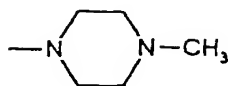
g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

R¹⁷ und R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

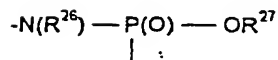
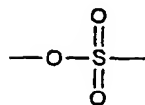
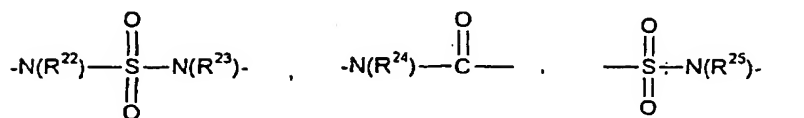
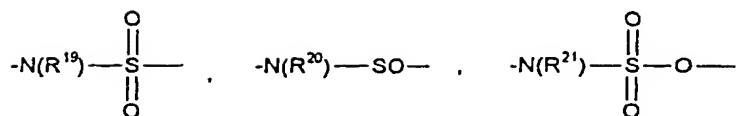


bilden,

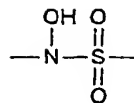
R¹⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

für einen Rest der Formel

O-, -NH-,



oder



steht,
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,
und
worin

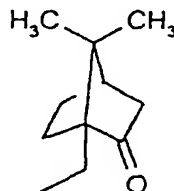
R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

R^{19} einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^2$ bedeutet,

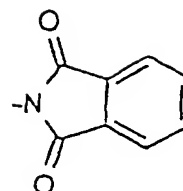
R^2

für Phenyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl, oder
für den Rest der Formel



oder Morpholin steht,
oder
für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl oder (C_2-C_8) -Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem (C_1-C_4) -Alkoxy, einem Rest der Formel



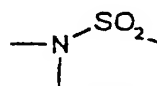
und $-NR^{28}R^{29}$,
worin

R^{28} und R^{29} Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_3) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$, worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten, oder

L und R^2

gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,
und deren Salze
zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher R^1 , A, D, E, G, L und R^2 die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben, mit der Ausnahme von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen

R^1 für Naphth-1-yl steht, wobei die 3-Position des Naphth-1-yl-Rests gegebenenfalls mit Chlor oder (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist und die 4-Position des Naphth-1-yl-Rests gegebenenfalls mit Chlor oder Phenyl substituiert ist,

A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

G für 1,4-Phenylen, das gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, steht,

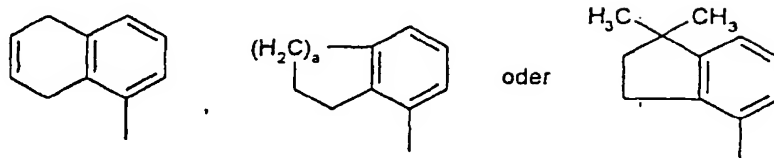
L für ein Sauerstoffatom steht, und

R² für Methyl steht,

und mit der Ausnahme von m-bis-(1-Naphthoxy)benzol.

5. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin

R¹ für Maphthyl oder für einen Rest der Formel



steht,
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵, worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ Phenyl gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und
einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷ worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_e- oder -NH- steht, worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem bis drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

EP 0 966 436 B1



worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

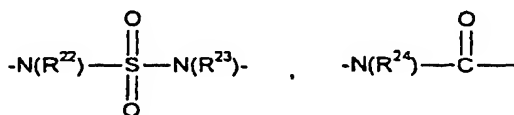
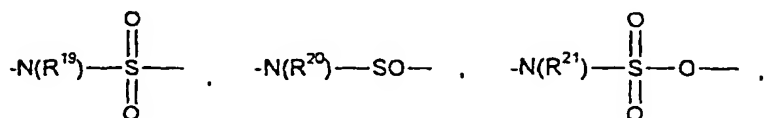
R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

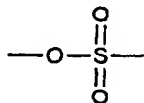
R^{13} die oben angegebene Bedeutung von R^7 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-$ enthalten kann,

L für einen Rest der Formel



oder

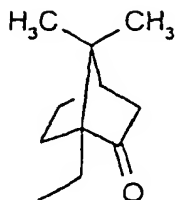


steht,

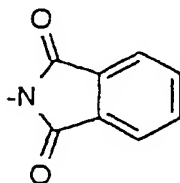
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt, und worin R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^2 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder (C_1-C_6) -Alkyl substituiert ist,

R^2 für den Rest der Formel

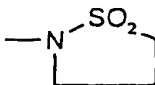


oder Morpholin steht,
oder
für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder
für (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₁₂)-Alkyl steht, die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido oder durch einen Rest der Formel



oder -NR²⁸R²⁹ substituiert sind,
worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹ substituiert sein können,
worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

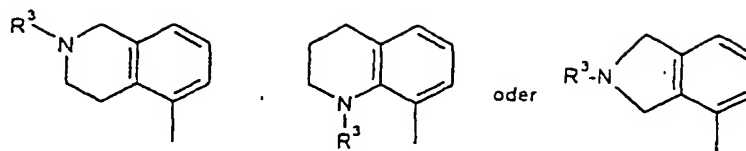
L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,
und deren Salze.

6. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,
worin

R¹ für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Acyl-amino, Amino oder (C₁-C₆)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C₁-C₆)-Alkyl, für einen Rest der Formel



10 steht,
worin

R^3 (C_1 - C_6)-Alkyl ist,

15 E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom stehen,

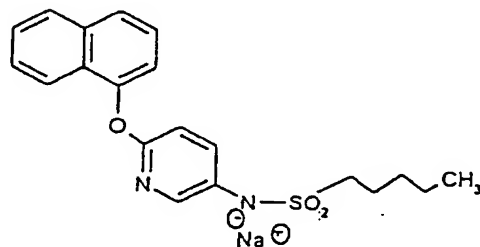
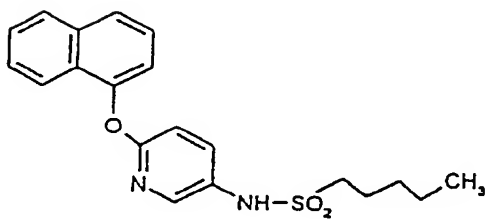
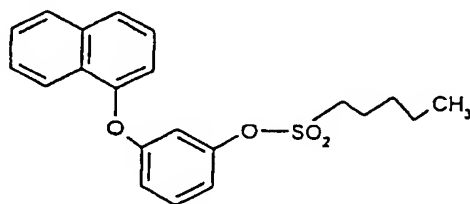
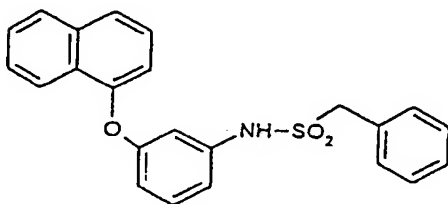
20 G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

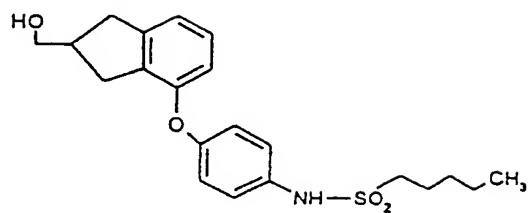
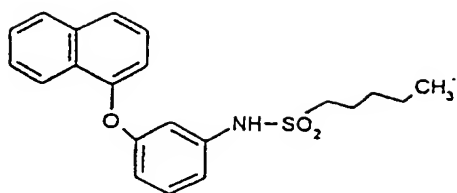
L für einen Rest der Formel $-NH-SO_2-$ oder $-O-SO_2-$ steht und

25 R^2 für (C_1 - C_6)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel $-O-CH_2-CF_3$ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können,

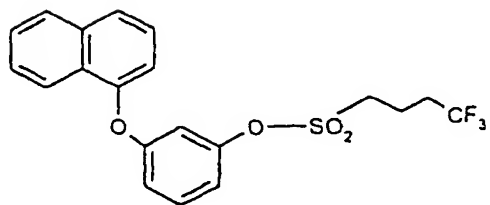
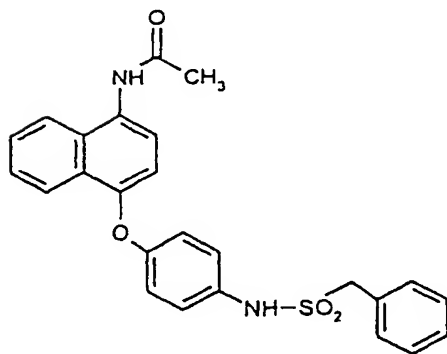
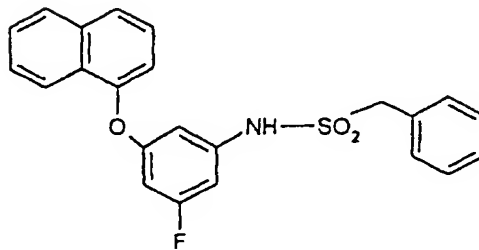
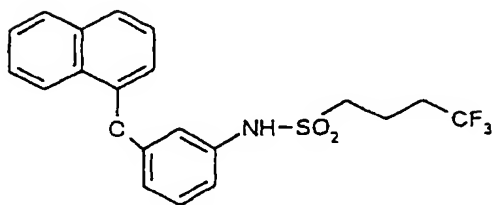
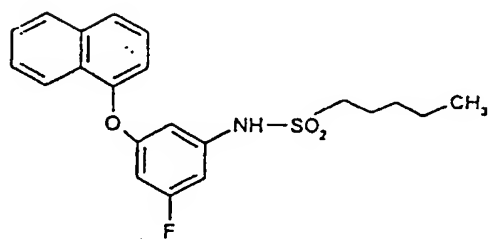
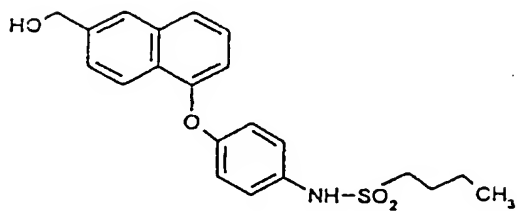
und deren Salze.

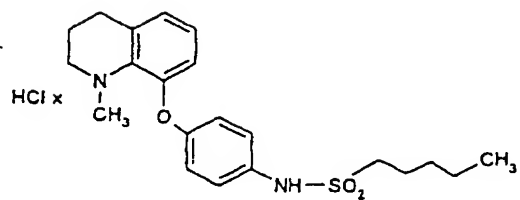
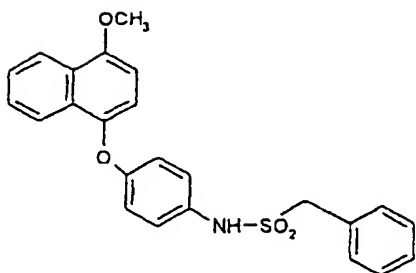
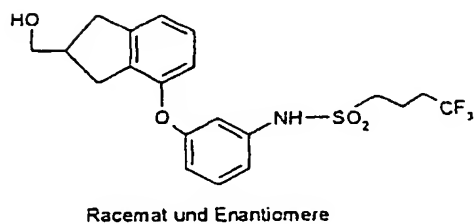
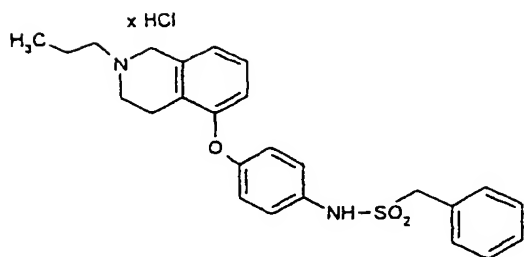
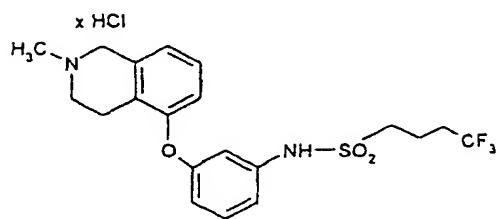
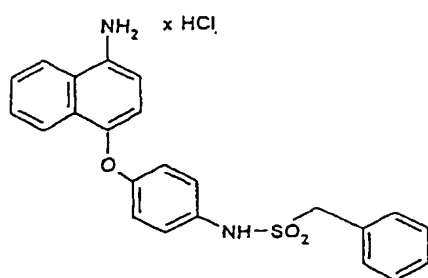
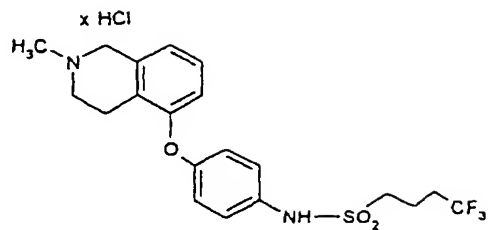
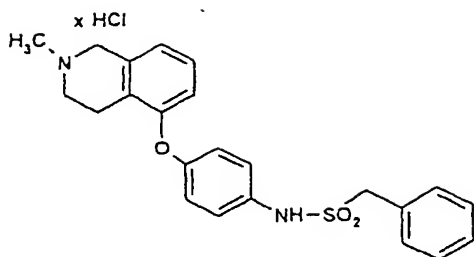
30 7. Verbindungen der folgenden Formeln:

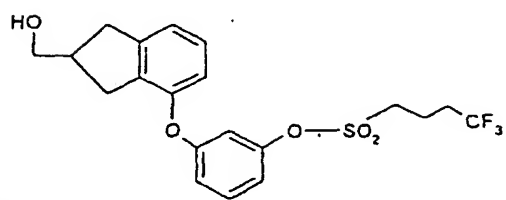
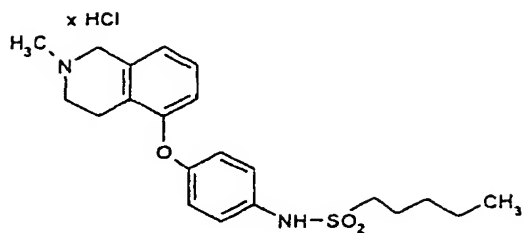
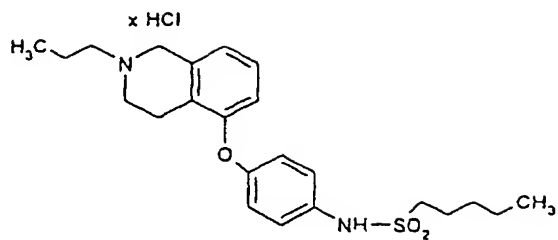
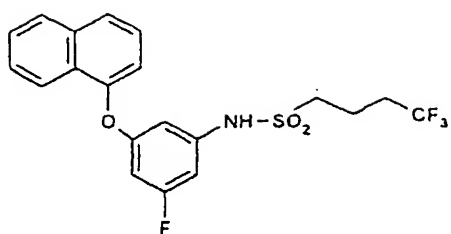




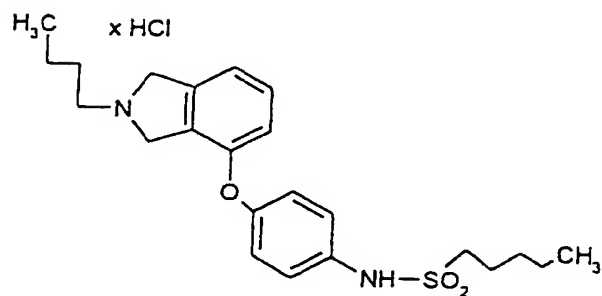
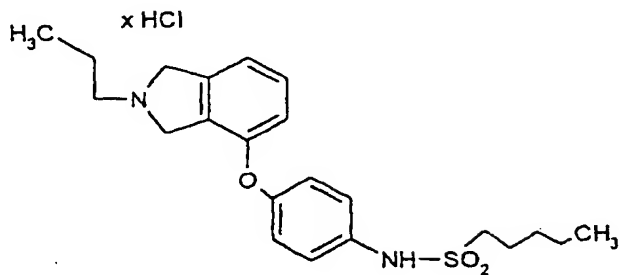
Racemat und Enantiomere

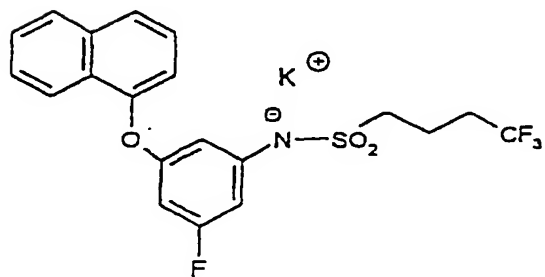
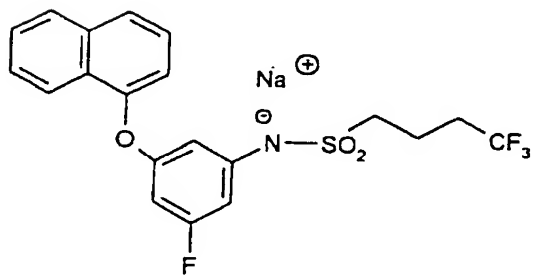
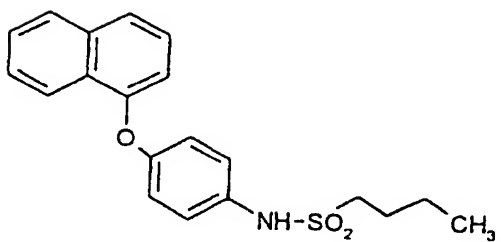
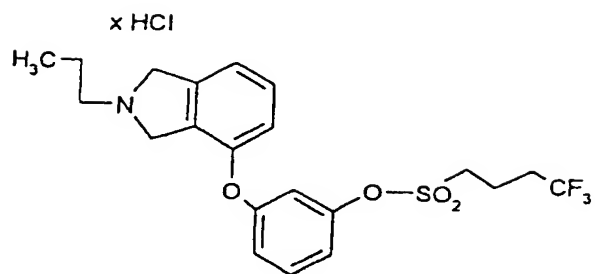


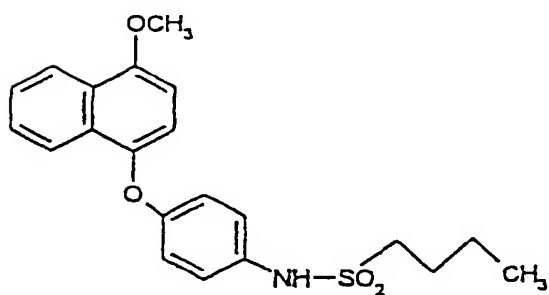
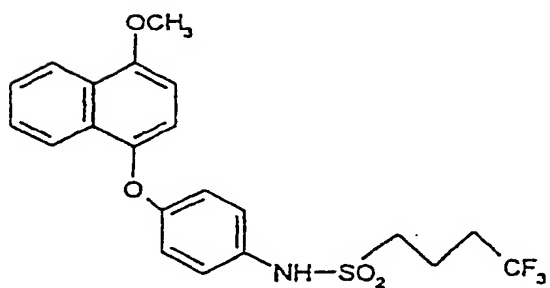
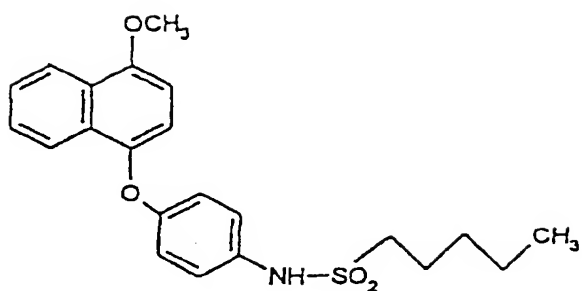




Racemat und Enantiomere







8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 4, worin

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

R^1 -A-D-E-G-M-H

(II)

in welcher

R^1 , A, D, E und G die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

EP 0 966 436 B1

M für Sauerstoff oder -N(R³²)- steht und

R³² Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R³³ für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

Q für einen Rest der Formel -SO₂-, -SO-, -CO-, -P(O)(OR²⁷)- oder eine Einfachbindung steht, worin

R²⁷ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R¹, A, D, E, G, M, Q und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphor-pentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

R¹, A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

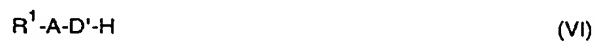


in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, T und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von $BzI-NEt_3+Cl^-$ und einer Base, umgesetzt werden oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^1 und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder $-N(R^9)-$ steht und

R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

E, G und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{34} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher

R^1 , A, D', E, G und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

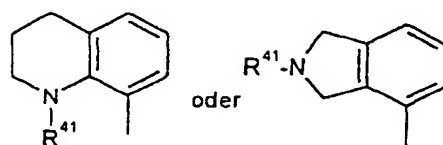
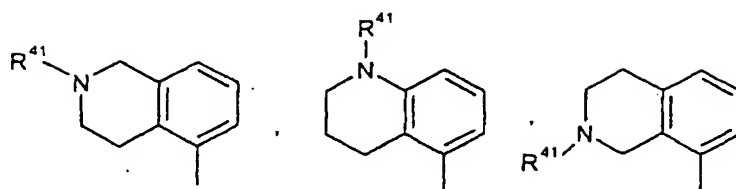
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{37} für einen Rest der Formel



20 steht,
worin

R⁴¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

25 mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)-ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

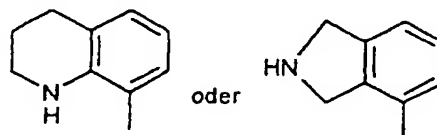
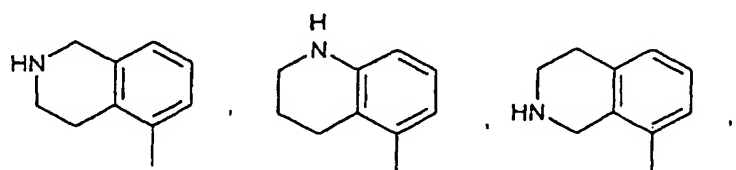


(Ie)

in welcher

35 A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R³⁸ für einen Rest der Formel



steht,

umgesetzt werden
oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

mit (C₁-C₆)-Ketonen oder (C₁-C₆)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natrium-
cyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)



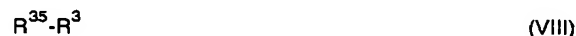
in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R³⁹ für (C₃-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

umgesetzt werden
oder

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

R³ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

R³⁵ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

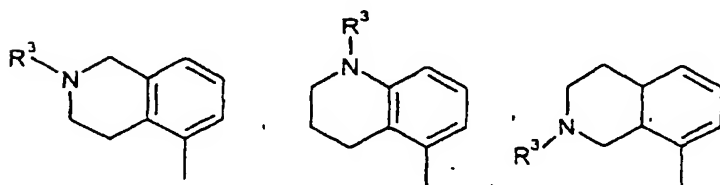
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel
(Ig)

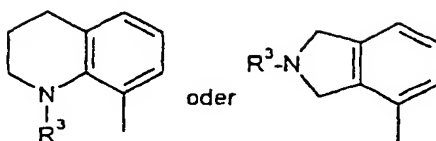


in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R⁴⁰ für einen Rest der Formel





steht,

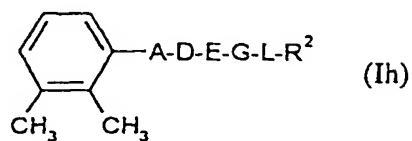
10 worin

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

15 umgesetzt werden,

oder

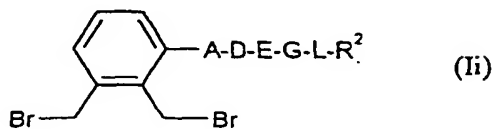
[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)



in welcher

30 A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)

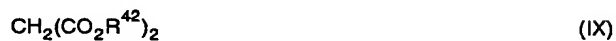


in welcher

45 A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

übergeführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) oder (X)



in welchen

R^{42} für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

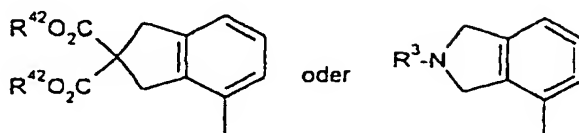
R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)



in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben genannte Bedeutung haben und
 R^{43} für



steht,
 worin

R^{42} und R^3 die oben genannte Bedeutung haben,

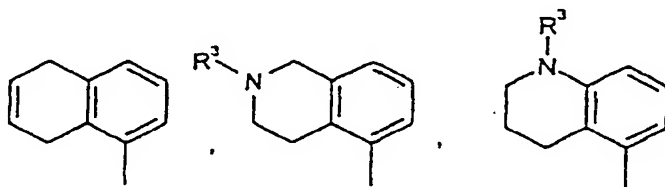
umgesetzt werden,
 und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,
 und im Fall D ist = -SO- oder -SO₂- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,
 und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

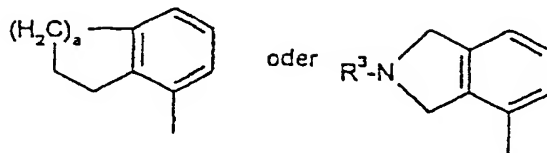
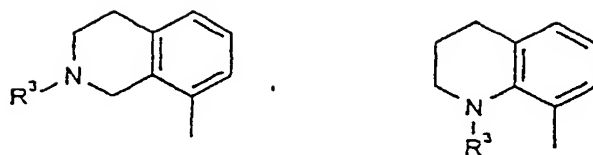
9. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

R^1 für einen Rest der Formel





steht,

worin

a eine Zahl 1 bedeutet,

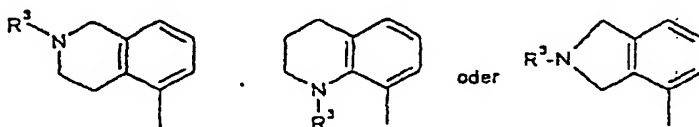
R³ Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls wie in Anspruch 1 angegeben substituiert sind, und

A, D, E, G und M die in den Ansprüchen 1 und 8 angegebenen Bedeutungen haben.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (II) gemäß Anspruch 9, in welcher

R¹ für Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C₁-C₆)-Alkyl, oder für einen Rest der Formel



steht,
worin

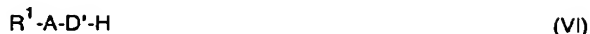
R³ (C₁-C₆)-Alkyl ist,

A, D, E und G die in Anspruchs genannten Bedeutungen haben und

M die in Anspruch 8 angegebene Bedeutung hat.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 9, wobei

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^1 , A und D' die in Anspruch 8 angegebene Bedeutung haben,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

R^{44} eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise $H_2/Pd/C$ in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C , gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)



in welcher

R^1 , A, D' , E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,
oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis $100^\circ C$, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)



in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,
umgesetzt werden,
oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R³⁶ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

R⁴⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (VII)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)



in welcher

R¹, G und R⁴⁵ die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Bromwasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)



reagiert werden
oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R¹, A und D¹ die in Anspruch 8 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher

R⁴⁶ die für R³⁶ angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

E die oben genannte Bedeutung hat,

G¹ für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie im Anspruch 1 für G definiert substituiert

sein kann und

R⁴⁷ für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



in welcher

R¹, A, D', E, G' und R⁴⁷ die oben genannte Bedeutung haben,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (IIe)

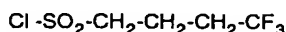


in welcher

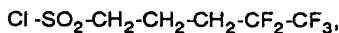
R¹, A, D', E und G' die oben genannte Bedeutung haben,

transformiert wird.

12. Verbindungen der Formeln



oder



13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten umfaßt.

14. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 5 bis 7 zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

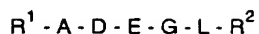
15. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

Claims

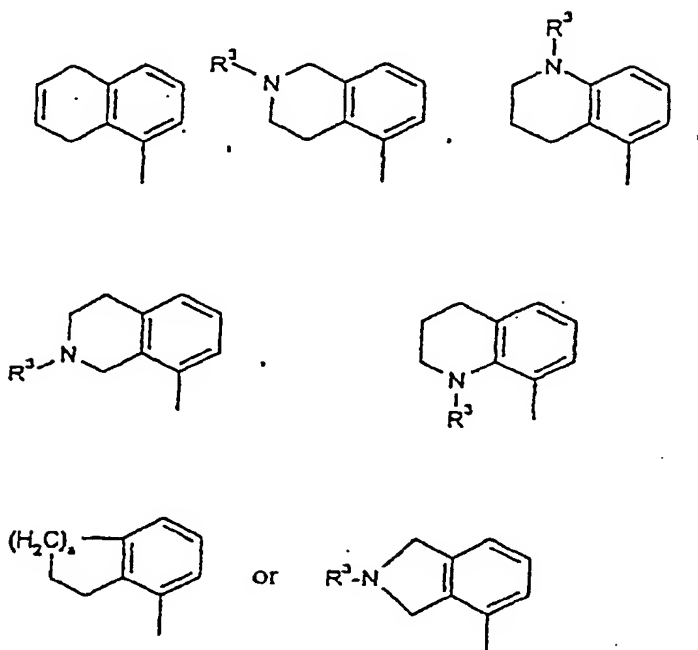
1. Compounds of the general formula (I)



(I)

in which

R^1 represents naphthyl or a radical of the formula



in which

a denotes a number 1 or 2,

R^3 denotes hydrogen, (C_2-C_6) -alkenyl, (C_1-C_6) -alkyl or (C_1-C_6) -acyl,

and where all the abovementioned ring systems and radicals are optionally substituted, if appropriate geminally, by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

halogen, carboxyl, hydroxyl, phenyl, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, C_1-C_6 -alkyl, which, for its part, can be substituted by halogen, (C_1-C_6) -alkylsulphonyloxy, azide, amino, mono (C_1-C_6) -alkylamino, di (C_1-C_6) -alkylamino or hydroxyl,

a group of the formula $-(CO)_b-NR^4R^5$,
in which

b denotes a number 0 or 1,

R^4 and R^5 are identical or different and independently of one another denote hydrogen, phenyl, (C_1-C_6) -acyl, cyclo (C_4-C_7) -acyl, benzoyl or (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by amino, mono (C_1-C_6) -alkylamino, di (C_1-C_6) -alkylamino,

or

R^4 and R^5 , together with the nitrogen atom, form a 5- or 6-membered saturated heterocycle which can optionally contain one or more further heteroatoms from the group consisting of S and O and/or one or more

radicals of the formula $-NR^8$,
in which

R^8 denotes hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl or (C_1-C_6) -acyl,

and

a group of the formula $-NR^6-SO_2-R^7$
in which

R^6 denotes hydrogen, phenyl, (C_1-C_6) -alkyl or (C_1-C_6) -acyl,

R^7 denotes phenyl or (C_1-C_6) -alkyl,

A and E are identical or different and represent a bond or (C_1-C_4) -alkylene,

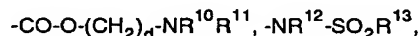
D represents an oxygen atom or a radical of the formula $-S(O)_c-$ or $-N(R^9)-$,
in which

c denotes a number 0, 1 or 2,

R^9 denotes hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl or (C_1-C_6) -acyl,

G represents doubly bonded (C_6-C_{10}) -aryl or a doubly bonded 5- to 7-membered aromatic hetero-
cycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and/or O, each of which is
optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from
the group which consists of:

hydroxyl, trifluoromethyl, carboxyl, halogen, (C_1-C_6) -alkyl, hydroxy (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -
alkoxy, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl,
and also groups of the formulae



in which

d denotes a number 1, 2, 3 or 4,

e and f are identical or different and denote a number 0 or 1,

R^{10} and R^{11} have the meaning of R^4 and R^5 indicated above and are identical to or different
from this,

R^{12} has the meaning of R^6 indicated above and is identical to or different from this,

R^{13} has the meaning of R^7 indicated above and is identical to or different from this,

R^{14} and R^{15} have the meaning of R^4 and R^5 indicated above and are identical to or different
from this,
or independently of one another represent a radical of the formula
 $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$,
in which

g denotes a number 1, 2, 3 or 4,

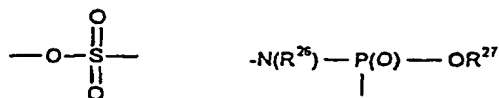
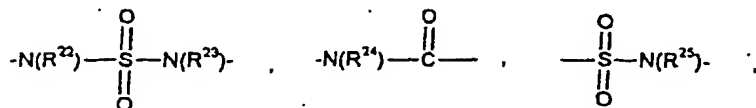
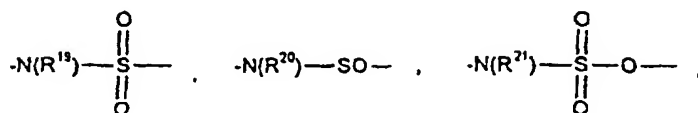
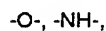
and

EP 0 966 436 B1

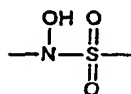
R¹⁷ and R¹⁸ have the meaning of R⁴ and R⁵ indicated above and are identical to or different from this,

R¹⁶ denotes (C₆-C₁₀)-aryl,

L represents a radical of the formula



or



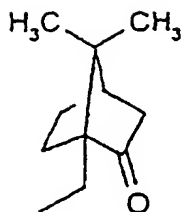
where the bonding of the radicals to G takes place at the left bond, and in which R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ and R²⁷ are identical or different and denote hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl, or

R¹⁹ denotes a radical of the formula -SO₂R²,

R² represents (C₆-C₁₀)-aryl or a 5- to 7-membered saturated or aromatic heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and/or O, each of which is optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of: halogen, trifluoromethyl, nitro, amino and (C₁-C₆)-alkyl,

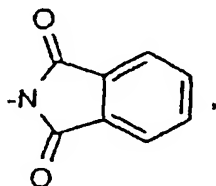
or

represents the radical of the formula



or morpholine, or
represents C₃-C₈-cycloalkyl, or
represents (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₂-C₁₂)-alkenyl or (C₂-C₁₂)-alkinyl, each of which is optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, cyano, azido, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-perfluoroalkoxy, partially fluorinated (C₁-C₆)-alkoxy, a radical of the formula



in which R²⁸ and R²⁹ have the meaning of R⁴ and R⁵ indicated above and are identical to or different from this,

phenyl, optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

halogen, nitro, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy and a group of the formula -NR³⁰R³¹,

in which R³⁰ and R³¹ are identical or different and denote hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-acyl,

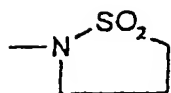
and a 5- to 6-membered aromatic heterocycle having up to [lacuna] heteroatoms from the group consisting of S, N and/or O, optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

halogen, nitro, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy and a group of the formula -NR³⁰R³¹,

in which R³⁰ and R³¹ are as defined above,

or

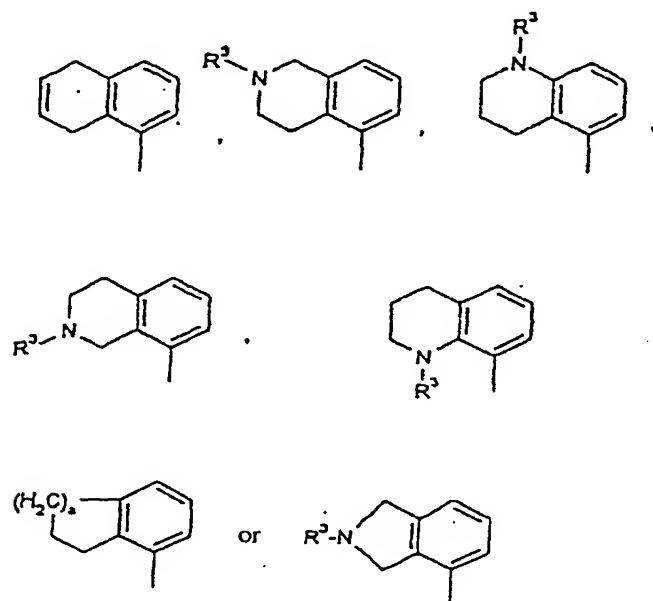
L and R² together represent a radical of the formula



and their salts,
for use as a medicament in the treatment of humans and animals.

2. Compounds of the formula (I) according to Claim 1, in which

R^1 represents naphthyl or a radical of the formula



in which

a denotes a number 1 or 2,

R^3 denotes hydrogen, (C_2-C_4) -alkenyl, (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -acyl,

and where all the abovementioned ring systems and radicals are optionally substituted, if appropriate geminally, by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

halogen, carboxyl, hydroxyl, phenyl, (C_1-C_4) -alkoxy, (C_1-C_5) -alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -alkyl which, for its part, can be substituted by halogen, (C_1-C_4) -alkylsulphonyloxy, azide, amino, mono (C_1-C_4) -alkylamino, di (C_1-C_4) -alkylamino or hydroxyl, a group of the formula $-(CO)_b-NR^4R^5$ in which

b denotes a number 0 or 1,

R⁴ and R⁵ are identical or different and independently of one another denote hydrogen, phenyl, (C₁-C₄)-acyl, cyclo(C₄-C₇)-acyl, benzoyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by amino, mono(C₁-C₄)-alkylamino, di(C₁-C₄)-alkyl,

or

R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a morpholine, piperidine or N-methylpiperazine ring, and a group of the formula -NR⁶-SO₂-R⁷ in which

R⁶ denotes hydrogen, phenyl, (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-acyl

and

R⁷ denotes phenyl or (C₁-C₅)-alkyl,

A and E

are identical or different and represent a bond or (C₁-C₄)-alkylene,

D

represents an oxygen atom or a radical of the formula -S(O)_c- or -NR⁸-, in which

c denotes a number 0, 1 or 2,

R⁸ denotes hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-acyl,

G

represents doubly bonded phenyl, naphthyl, pyrimidyl, pyridazinyl or pyridyl, each of which is optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

hydroxyl, trifluoromethyl, carboxyl, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, and also groups of the formulae

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵ and -OR¹⁶,

in which

d denotes a number 1, 2, 3 or 4,

e and f are identical or different and denote a number 0 or 1,

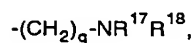
R¹⁰ and R¹¹ have the meaning of R⁴ and R⁵ indicated above and are identical to or different from this,

EP 0 966 436 B1

R¹² has the meaning of R⁶ indicated above and is identical to or different from this,

R¹³ has the meaning of R⁷ indicated above and is identical to or different from this,

R¹⁴ and R¹⁵ have the meaning of R⁴ and R⁵ indicated above and are identical to or different from this, or independently of one another represent a radical of the formula



in which

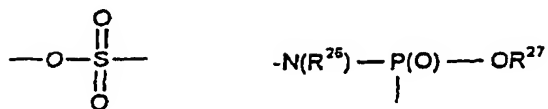
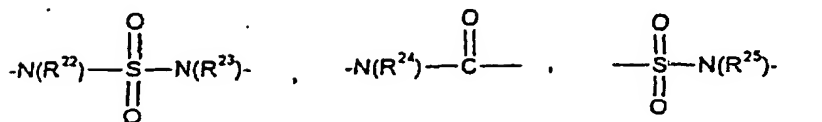
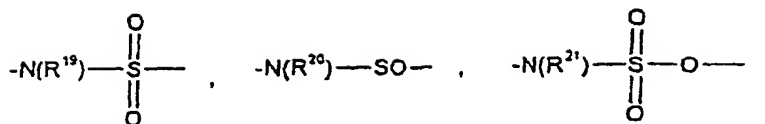
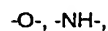
g denotes a number 1, 2 or 3,

and

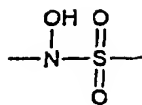
R¹⁷ and R¹⁸ have the meaning of R¹⁰ and R¹¹ indicated above and are identical to or different from this,

R¹⁶ denotes phenyl or naphthyl,

represents a radical of the formula



or



where the bonding of the radicals to G takes place at the left bond,
and
in which

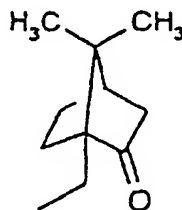
R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} and R^{27} are identical or different and denote hydrogen or (C₁-C₃)-alkyl,

or

R^{19} denotes a radical of the formula $\text{-SO}_2\text{R}^2$,

represents phenyl, naphthyl, pyridyl, furyl, thienyl or pyrimidyl, each of which is optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

halogen, amino, trifluoromethyl, nitro and (C₁-C₄)-alkyl, or represents the radical of the formula

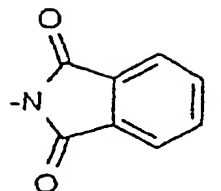


or morpholine,

or

represents cyclopropyl, cyclohexyl or cyclopentyl, or represents (C₁-C₁₀)-alkyl, (C₂-C₁₀)-alkenyl or (C₂-C₁₀)-alkinyl, each of which is optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, azido, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₅)-perfluoroalkoxy, partially fluorinated (C₁-C₄)-alkoxy, a radical of the formula



and $-NR^{28}R^{29}$,
in which

R^{28} and R^{29} have the meaning of R^4 and R^5 indicated above
and are identical to or different from this,

phenyl, optionally substituted by one or more, identical or
different substituents which are selected from the group which
consists of:

halogen, nitro, hydroxyl, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -
alkoxy and a group of the formula $-NR^{30}R^{31}$,

in which R^{30} and R^{31} are identical or different and
denote hydrogen or (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -acyl,

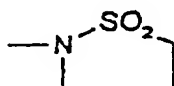
pyridyl and pyrimidyl, optionally substituted by one or
more, identical or different substituents which are selected from
the group which consists of:

halogen, nitro, hydroxyl, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -
alkoxy and a group of the formula $-NR^{30}R^{31}$,

in which R^{30} and R^{31} are as defined above,

or

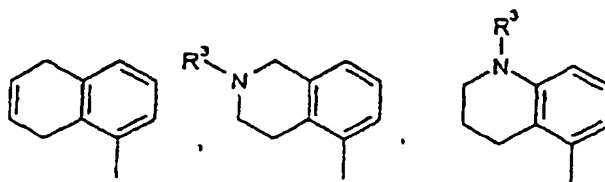
L and R^2 together represent a radical of the formula

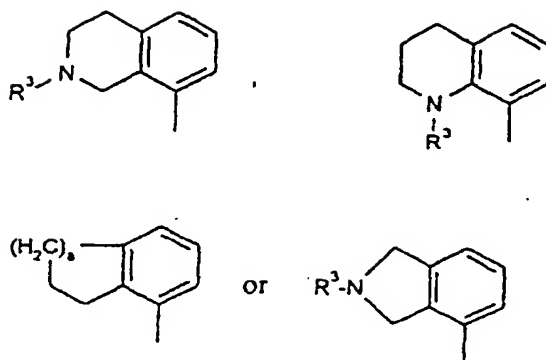


and their salts,
for use as a medicament in the treatment of humans and animals.

3. Compounds of the formula (I) according to Claim 1, in which

R^1 represents naphthyl or a radical of the formula





in which

a denotes a number 1 or 2,

R³ denotes hydrogen, (C₂-C₃)-alkenyl, (C₁-C₃)-alkyl or (C₁-C₃)-acyl,

and where all the abovementioned ring systems are optionally substituted, if appropriate geminally, by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

chlorine, fluorine, carboxyl, hydroxyl, phenyl, (C₁-C₃)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkyl which, for its part, can be substituted by chlorine or hydroxyl,

a group of the formula -(CO)_b-NR⁴R⁵
in which

b denotes a number 0 or 1,

R⁴ and R⁵ are identical or different and independently of one another denote hydrogen, (C₁-C₃)-acyl, cyclo (C₄-C₆)-acyl, benzoyl or (C₁-C₃)-alkyl which is optionally substituted by amino, mono(C₁-C₃)-alkylamino, di(C₁-C₃)-alkylamino,

or

R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a morpholine, piperidine or N-methylpiperazine ring,

and

a group of the formula -NR⁶-SO₂-R⁷

in which

R⁶ denotes hydrogen, (C₁-C₃)-alkyl or (C₁-C₃)-acyl

and

R⁷ denotes phenyl or (C₁-C₄)-alkyl,

A and E

are identical or different and represent a bond or (C₁-C₃)-alkyl,

D

represents an oxygen atom or a radical of the formula $-S(O)_c-$ or $-NR^9-$, in which

5

c denotes a number 0, 1 or 2,

R^9 denotes hydrogen or (C_1-C_3) -alkyl or (C_1-C_3) -acyl,

G

10

represents doubly bonded phenyl, naphthyl, pyrimidyl, pyridazinyl or pyridyl, each of which is optionally substituted by one or more, identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

15

hydroxyl, trifluoromethyl, carboxyl, fluorine, chlorine, bromine, (C_1-C_3) -alkyl, hydroxy (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) -alkoxy, (C_1-C_3) -alkoxycarbonyl, and also groups of the formulae

$-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$,

20

$-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$, $-CH_2OH$ and $-OR^{16}$,

in which

25

d denotes a number 1, 2 or 3,

e and f are identical or different and denote a number 0 or 1,

30

R^{10} and R^{11} denote hydrogen or methyl,

R^{12} denotes hydrogen,

35

R^{13} denotes (C_1-C_4) -alkyl,

R^{14} and R^{15} have the meaning of R^4 and R^5 indicated above and are identical to or different from this, or denote a radical of the formula $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$, in which

40

g denotes a number 1, 2 or 3,

and

45

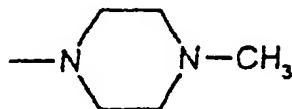
R^{17} and R^{18} denote hydrogen or methyl,

or

50

R^{14} and R^{15} , together with the nitrogen atom, form a radical of the formula

55

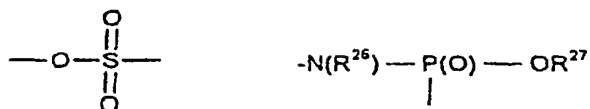
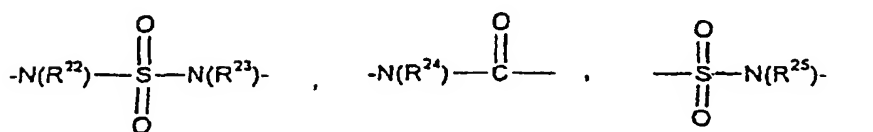
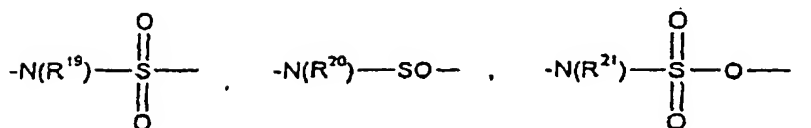


R^{16} denotes phenyl or naphthyl,

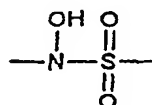
L

represents a radical of the formula

-O-, -NH-,



or



where the bonding of the radicals to G takes place at the left bond,

and

in which

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} and R^{27} are identical or different and denote hydrogen, methyl or ethyl,

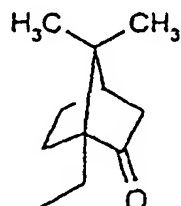
or

R^{19} denotes a radical of the formula $-SO_2R^2$,

R^2

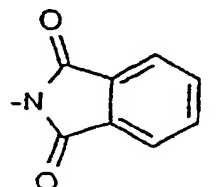
represents phenyl, furyl or pyridyl, each of which is optionally

substituted by one or more, identical or different substituents
which are selected from the group which consists of: fluorine,
chlorine, bromine or trifluoromethyl,
or
represents the radical of the formula



or morpholine,
or
represents cyclopentyl or cyclohexyl, or
represents (C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-alkenyl or (C₂-C₈)-alkinyl,
each of which is optionally substituted by one or more, identical
or different substituents which are selected from the group which
consists of:

fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, hydroxyl, azi-
do, (C₁-C₃)-alkoxy, (C₁-C₄)-perfluoroalkoxy, trifluoromethyl-
substituted (C₁-C₄)-alkoxy, a radical of the formula



and -NR²⁸R²⁹,
in which

R²⁸ and R²⁹ denote hydrogen or methyl,

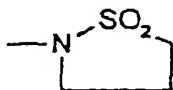
phenyl, pyridyl and pyrimidyl, optionally substituted by one
or more, identical or different substituents which are selected
from the group which consists of:

fluorine, chlorine, bromine, nitro, hydroxyl, (C₁-C₃)-
alkyl, (C₁-C₃)-alkoxy and a group of the formula -NR³⁰R³¹,

in which R³⁰ and R³¹ are identical or different and
denote hydrogen, methyl or methylcarbonyl,

or

L and R² together represent a radical of the formula



and their salts,

for use as a medicament in the treatment of humans and animals.

4. Compounds of the general formula (I)



in which

R^1 , A, D, E, G, L and R^2 are each as defined in any of Claims 1 to 3, with the exception of compounds of the general formula (I)

in which

R^1 represents 1-naphthyl whose 3-position is optionally substituted by chlorine or (C₁-C₄)-alkyl and the 4-position is optionally substituted by chlorine or phenyl,

A and E each represent a bond,

D represents an oxygen atom,

G represents 1,4-phenylene which is optionally substituted by (C₁-C₄)-alkyl,

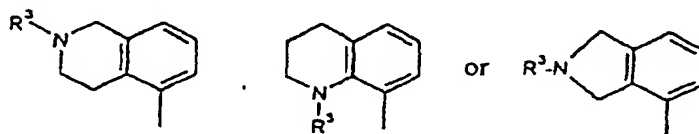
L represents an oxygen atom, and

R^2 represents methyl,

and with the exception of m-bis-(1-naphthyloxy)benzene.

5. Compounds of the formula (I) according to Claim 1, in which

R^1 represents naphthyl or a radical of the formula



in which

a denotes a number 1 or 2,

and where all the abovementioned ring systems and radicals are optionally substituted, if appropriate geminally, by 1 to 3 identical or different substituents which are selected from the group which consists of:

EP 0 966 436 B1

halogen, carboxyl, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkyl which, for its part, can be substituted by halogen or hydroxyl, a group of the formula -(CO)_b-NR⁴R⁵ in which

b denotes a number 0 or 1,
R⁴ and R⁵ are identical or different and denote hydrogen, phenyl or (C₁-C₆)-alkyl,

and
a group of the formula -NR⁶-SO₂-R⁷
in which

R⁶ denotes hydrogen, phenyl or (C₁-C₆)-alkyl,

R⁷ denotes phenyl or (C₁-C₆)-alkyl,

A and E are identical or different and represent a bond or (C₁-C₄)-alkylene,

D represents an oxygen atom or a radical of the formula -S(O)_c- or -NH-,
in which

c denotes a number 0, 1 or 2,

G represents doubly bonded (C₆-C₁₀)-aryl or a double bonded 5- to 7-membered aromatic heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and/or O, each of which is optionally substituted by up to three identical or different substituents which are selected from the group which consists of:
hydroxyl, carboxyl, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, and also groups of the formulae



in which

d denotes a number 1, 2, 3 or 4,

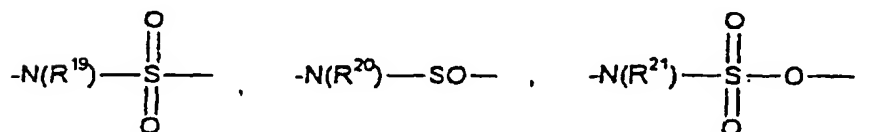
R¹⁰ and R¹¹ have the meaning of R⁴ and R⁵ indicated above and are identical to or different from this,

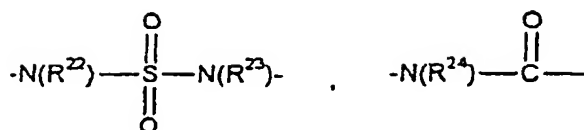
R¹² has the meaning of R⁶ indicated above and is identical to or different from this,

R¹³ has the meaning of R⁷ indicated above and is identical to or different from this,

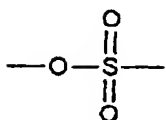
R¹⁴ and R¹⁵ have the meaning of R⁴ and R⁵ indicated above and are identical to or different from this, or together with the nitrogen atom form a 5- to 6-membered saturated heterocycle which can optionally additionally contain a further heteroatom from the group consisting of S and O or a group of the formula -NH-,

L represents a radical of the formula





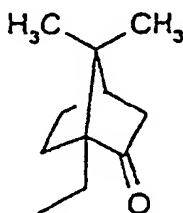
or



where the bonding of the radicals to G takes place at the left bond,
and in which R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ and R²⁴ are identical or different and denote hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

R² represents phenyl which is optionally substituted by halogen, trifluoromethyl, nitro, amino or (C₁-C₆)-alkyl,

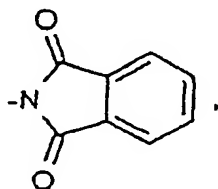
R² represents the radical of the formula



or morpholine,

or

represents perfluoroalkyl having up to 12 fluorine atoms, or
represents (C₁-C₁₂)-alkyl or (C₂-C₁₂)-alkynyl, each of which is optionally substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, azido or by a radical of the formula



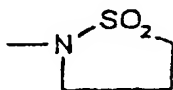
or -NR²⁸R²⁹,

in which R²⁸ and R²⁹ have the meaning of R⁴ and R⁵ indicated above and are identical to or different from this,

and/or are optionally substituted by phenyl or a 5- to 6-membered aromatic heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and/or O, which, for their part, can be substituted up to 2 times identically or differently by halogen, nitro, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or by a group of the formula -NR³⁰R³¹,

in which R³⁰ and R³¹ are identical or different and denote hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-acyl,

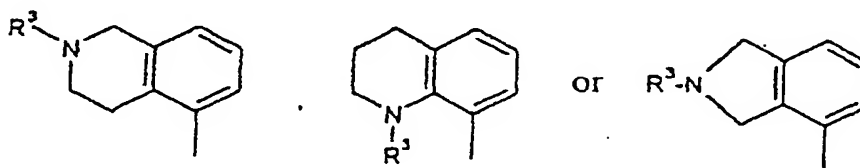
L and R² together represent a radical of the formula



and their salts.

6. Compounds of the formula (I) according to Claim 1, in which

R¹ represents naphth-1-yl, optionally substituted by (C₁-C₆)-alkyl substituted by hydroxyl, (C₁-C₆)-acylamino, amino or (C₁-C₆)-alkoxy, indan-4-yl, substituted by hydroxy(C₁-C₆)-alkyl, a radical of the formula



in which

R³ is (C₁-C₆)-alkyl,

E and A represent a bond,

D represents an oxygen atom,

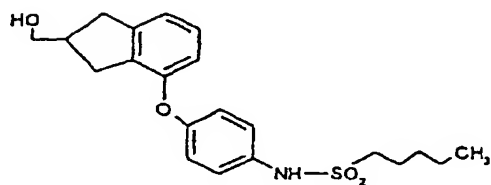
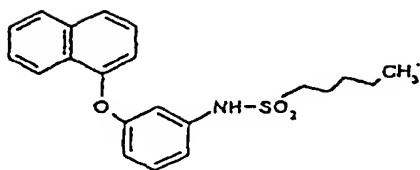
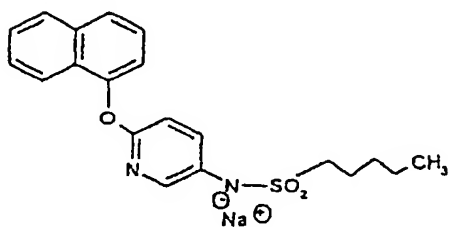
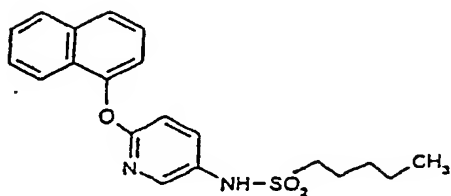
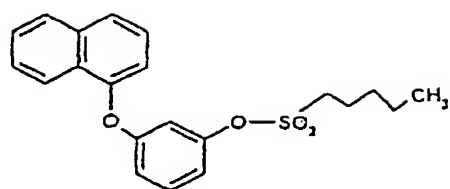
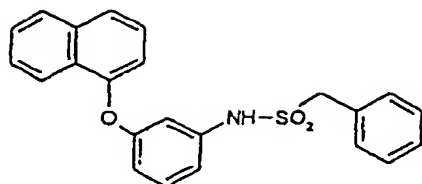
G represents 1,3-phenylene, 1,4-phenylene or 2,5-pyridylene, each of which is optionally substituted by halogen,

L represents a radical of the formula -NH-SO₂- or -O-SO₂- and

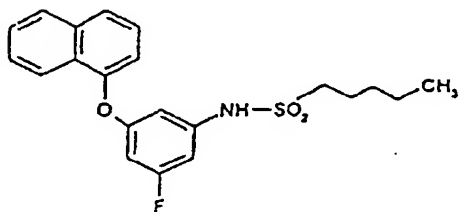
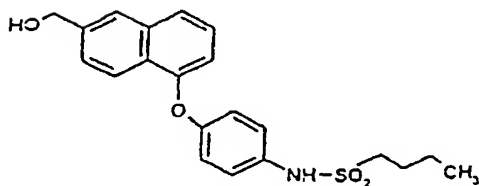
R² represents (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoromethyl, by a radical of the formula -O-CH₂-CF₃ or by phenyl or by pyridyl, which for their part can be substituted by bromine or chlorine,

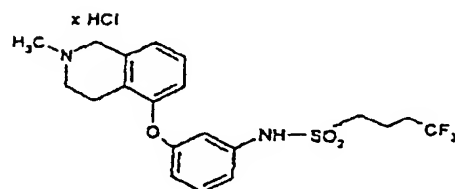
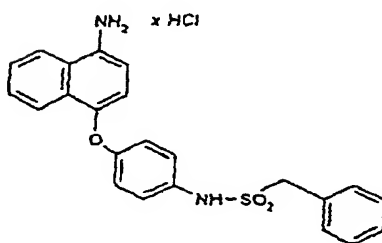
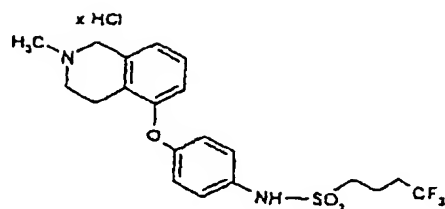
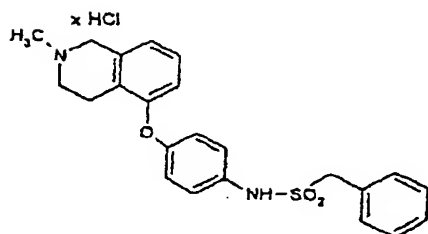
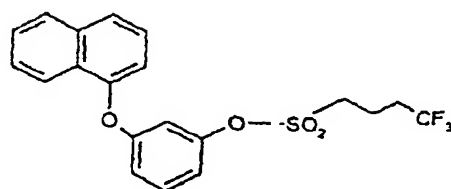
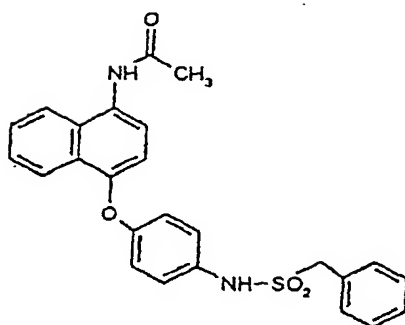
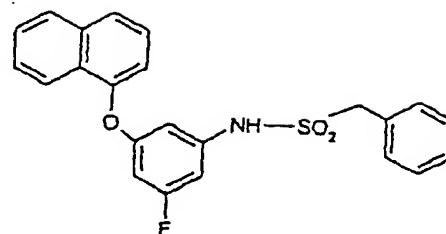
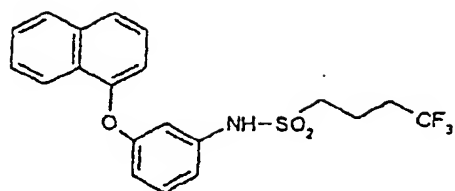
and their salts.

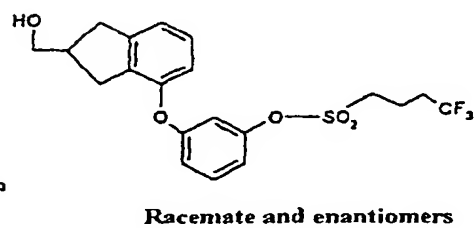
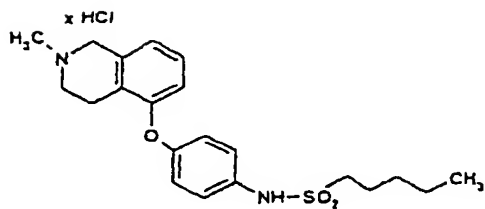
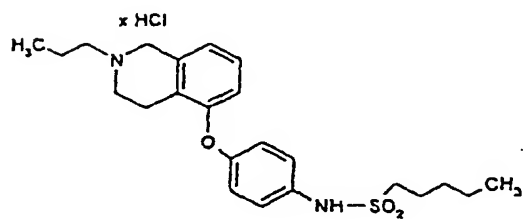
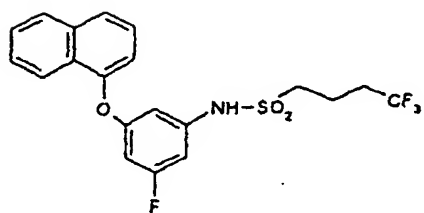
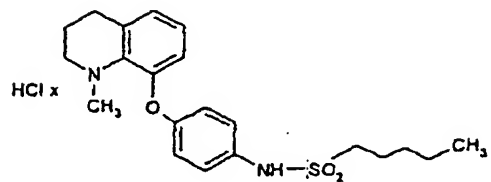
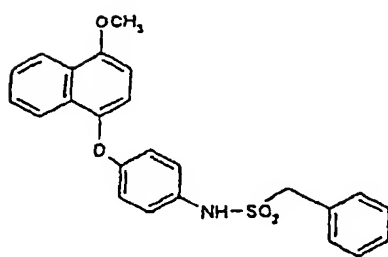
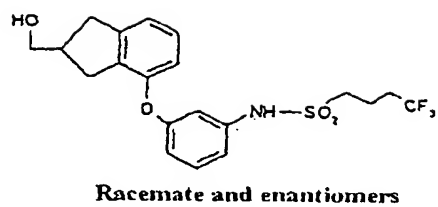
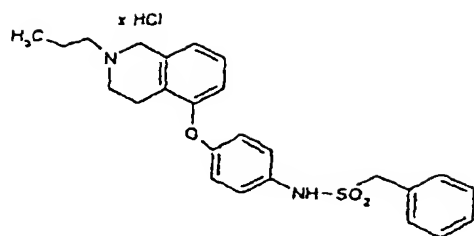
7. Compounds of the following formulae:

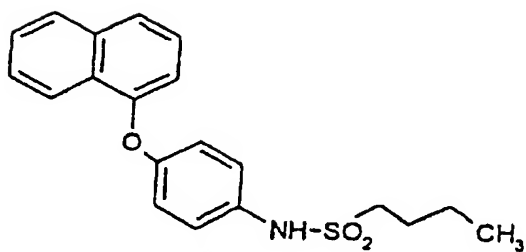
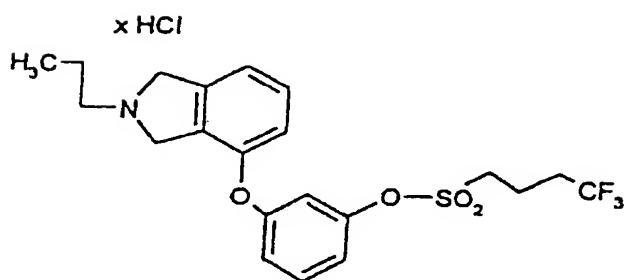
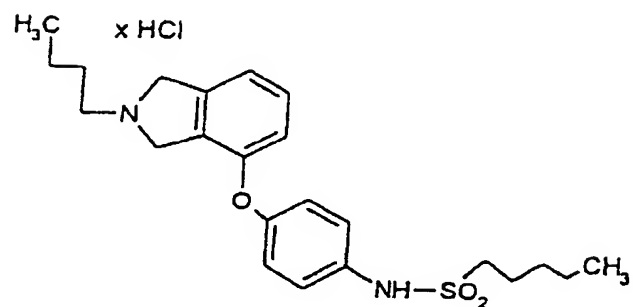
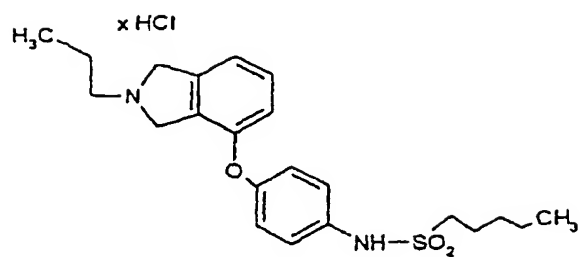


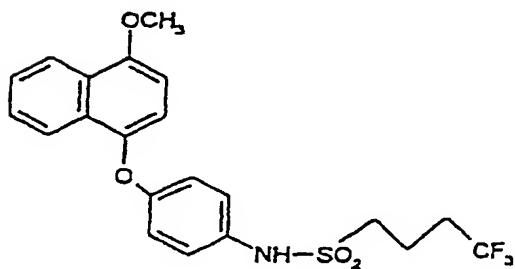
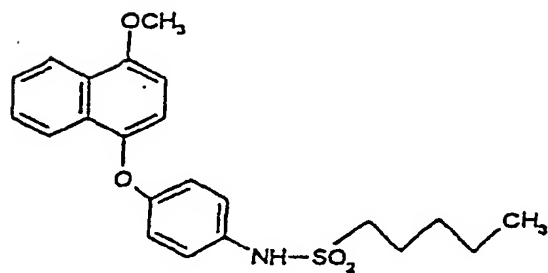
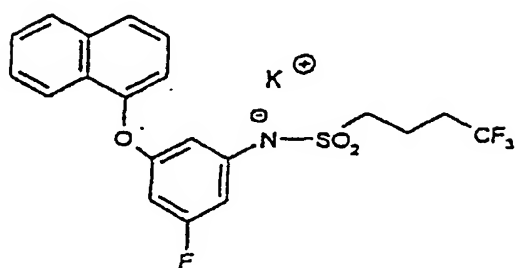
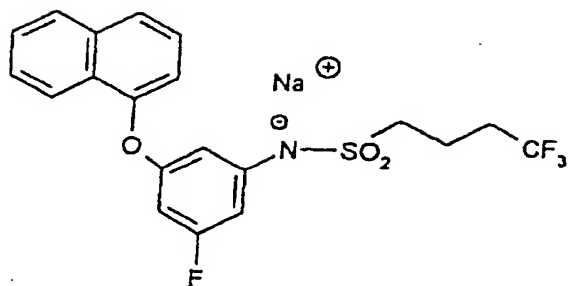
Racemate and enantiomers

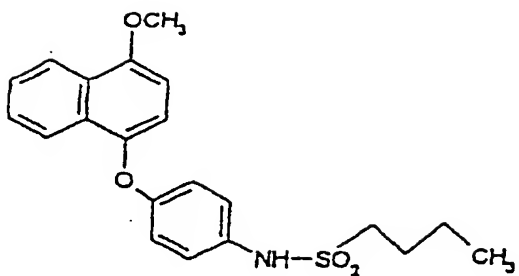












8. Process for the preparation of the compounds according to Claim 4, in which

[A] compounds of the general formula (II)



in which

R^1 , A, D, E and G have the meaning indicated in Claim 1 and

M represents oxygen or $-N(R^{32})-$ and

R^{32} is hydrogen or (C_1-C_4) -alkyl,

are reacted with compounds of the general formula (III)



in which

R^2 has the meaning indicated in Claim 1,

R^{33} represents halogen, preferably chlorine or iodine,

Q represents a radical of the formula $-SO_2-$, $-SO-$, $-CO-$, $-P(O)(OR^{27})-$ or a single bond, in which

R^{27} has the meaning indicated in Claim 1,

to give compounds of the general formula (Ia)



in which

R^1 , A, D, E, G, M, Q and R^2 have the meaning indicated above,

in inert solvents, if appropriate in the presence of a base, or

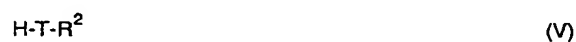
[B] compounds of the general formula (II)
are reacted first with trialkylsilyl chlorosulphonates, preferably trimethylsilyl chlorosulphonate, treated with an
acid and then reacted with a chlorinating agent, preferably phosphorus pentachloride, to give a compound of
the general formula (IV)



in which

R^1 , A, D, E, G, and M have the meaning indicated above,

and then reacted with compounds of the general formula (V)



in which

R^2 has the meaning indicated in Claim 1 and

T represents oxygen or nitrogen,

to give compounds of the general formula (Ib)

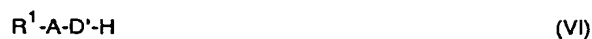


in which

R^1 , A, D, E, G, M, T and R^2 have the meaning indicated above,

in inert solvents, if appropriate in the presence of $Bzl-NEt_3+Cl^-$ and a base,
or

[C] compounds of the general formula (VI)



in which

R^1 and A have the meaning indicated above and

D' represents oxygen, sulphur or $-N(R^9)-$ and

R^9 has the meaning indicated in Claim 1,

are reacted with compounds of the general formula (VII)



In which

E, G and R^2 have the meaning indicated above and

EP 0 966 436 B1

R^{34} represents a leaving group, preferably halogen, particularly preferably fluorine, chlorine or bromine,

to give compounds of the general formula (Ic)



in which

R^1 , A, D', E, G and R^2 have the meaning indicated above,

or

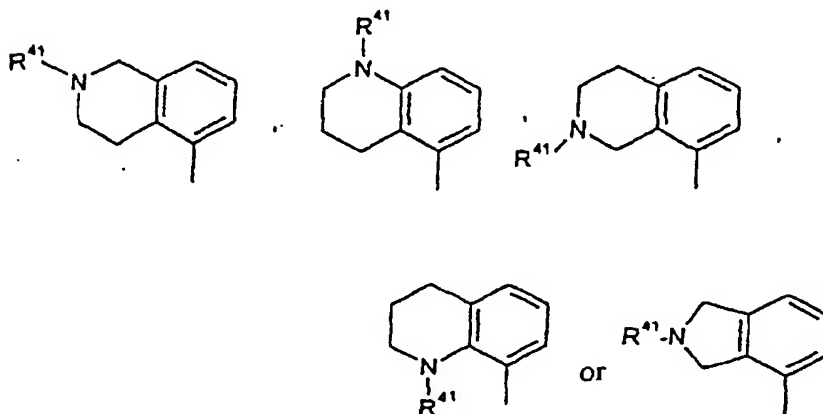
[D] compounds of the general formula (Id)



in which

A, D, E, G, L and R^2 have the meaning indicated above and

R^{37} represents a radical of the formula



in which

R^{41} represents (C_1-C_6) -alkyl,

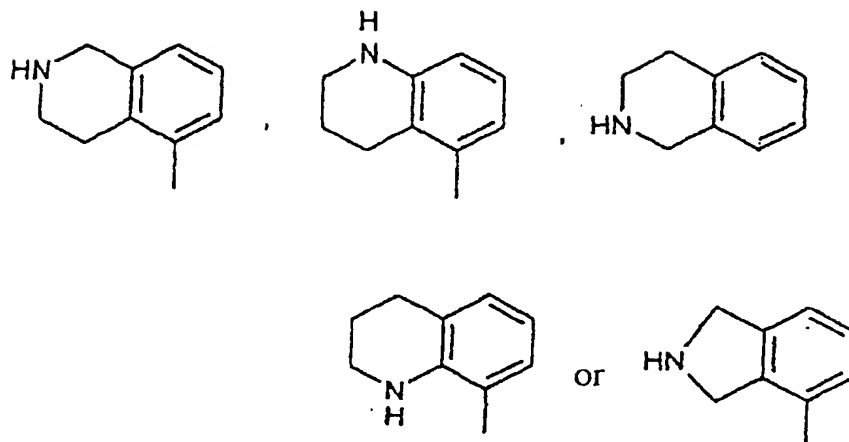
are reacted with a chloroformic acid ester, preferably 1-(1-chloro)ethyl chloroformate or methyl chloroformate, and then with alcohols, preferably methanol, if appropriate in the presence of a base, to give compounds of the general formula (Ie)



in which

A, D, E, G, L and R² have the meaning indicated above and

R³⁸ represents a radical of the formula



or

[E] compounds of the general formula (Ie) are reacted with (C₁-C₆)-ketones or (C₁-C₆)-aldehydes in the presence of a reducing agent, preferably sodium cyanoborohydride, if appropriate in the presence of an acid, to give compounds of the general formula (If)



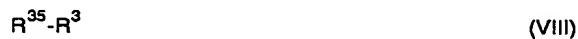
in which

A, D, E, G, L and R² have the meaning indicated above and

R³⁹ represents (C₃-C₆)-alkenyl or (C₁-C₆)-alkyl,

or

[F] compounds of the general formula (Ie) are reacted with compounds of the general formula (VIII)



in which

R³ has the meaning mentioned in Claim 1,

R³⁵ represents a leaving group, preferably halogen,

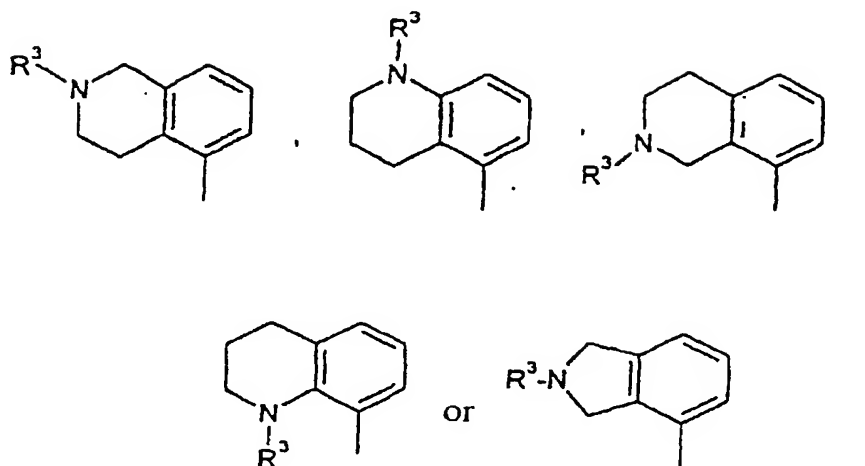
in inert solvents, if appropriate in the presence of a base, to give compounds of the general formula (Ig)



in which

A, D, E, G, L and R^2 have the meaning indicated above and

R^{40} represents a radical of the formula

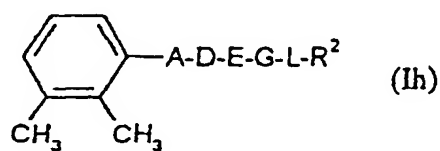


in which

R^3 has the meaning indicated above,

or

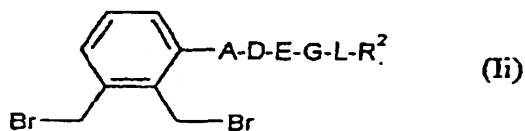
[G] compounds of the general formula (Ih)



in which

A, D, E, G, L and R^2 have the meaning indicated above,

are converted by means of free-radical bromination, for example with N-bromosuccinimide, in an inert solvent into compounds of the general formula (Ii)



in which

EP 0 966 436 B1

A, D, E, G, L and R² have the meaning indicated above,

and then reacted with compounds of the general formula (IX) or (X)



in which

R⁴² represents (C₁-C₈)-alkyl and

R³ has the meaning indicated above,

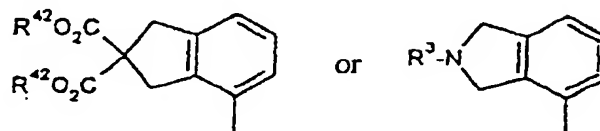
in inert solvents, if appropriate in the presence of a base, to give compounds of the general formula (Ij)



in which

A, D, E, G, L and R² have the abovementioned meaning and

R⁴³ represents



R⁴² and R³ have the abovementioned meaning,

and, if appropriate, the abovementioned substituents are introduced and derivatized according to customary methods,

and if D = -SO- or -SO₂-, starting from the corresponding thioethers (D = S), an oxidation is carried out according to customary methods,

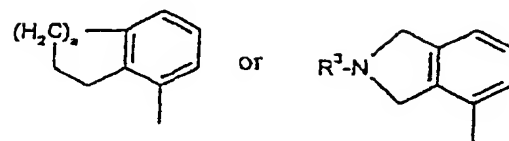
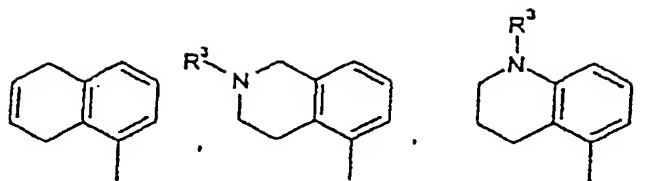
and in the case of the ammonium compounds, starting from the corresponding amines, an alkylation is carried out.

9. Compounds of the general formula (II)



in which

R¹ represents a radical of the formula



in which

a denotes a number 1,

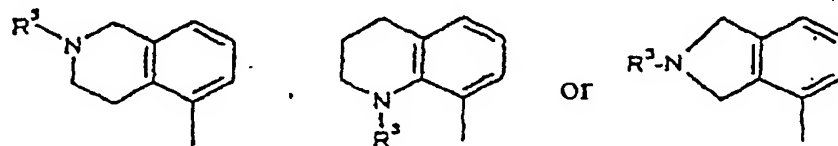
R³ represents hydrogen, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-acyl,

and where all of the abovementioned ring systems and radicals are optionally substituted as indicated in Claim 1, and

A, D, E, G and M have the meanings indicated in Claims 1 and 8.

10. Compounds of the general formula (II) according to Claim 9, in which

R¹ represents indan-4-yl substituted by hydroxy(C₁-C₆)-alkyl or represents a radical of the formula



in which

R³ is (C₁-C₆)-alkyl,

A, D, E, and G have the meanings mentioned in Claim 6 and

M has the meaning indicated in Claim 8.

11. Process for the preparation of the compounds according to Claim 9, where

[A] compounds of the general formula (VI)



in which

10 R^1 , A and D' have the meaning indicated in Claim 8,
are reacted with compounds of the general formula (XI)

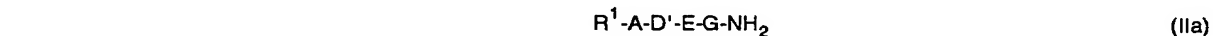


in which

20 E and G have the meaning indicated in Claim 1 and

R^{44} is a leaving group, preferably halogen,

25 in inert solvents, if appropriate in the presence of a base, and then reacted with customary reducing agents, preferably $H_2/Pd/C$ in an inert solvent or with hydrazine hydrate, Pd/C, if appropriate with simultaneous hydrogenation of (C-C) multiple bonds, to give compounds of the general formula (IIa)

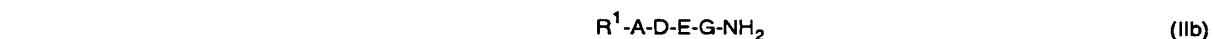


30 in which

R^1 , A, D', E and G have the meaning indicated above,

35 or

[B] compounds of the general formula (IIb)



in which

45 R^1 , A, D, E and G have the meaning indicated above, are reacted with a nitrosating agent, preferably an aqueous solution of sulphuric acid and sodium nitrite, and with subsequent warming, preferably to 60 to 100°C, to give compounds of the general formula (IIc)



50 in which

R^1 , A, D, E and G have the abovementioned meaning,

or

55 [C] compounds of the general formula (XII)



in which

R^1 has the meaning indicated above and

R^{36} represents a leaving group, preferably halogen, particularly preferably bromine,

are reacted with compounds of the general formula (XIII)



in which

G has the meaning indicated above and

R^{45} represents (C₁-C₆)-alkyl, preferably methyl,

in an inert solvent, preferably dimethylformamide or pyridine, if appropriate in the presence of a base, preferably potassium carbonate, and if appropriate in the presence of copper(I/II) salts, preferably copper(II) oxide or copper(I) iodide, in a temperature range from 0°C to 200°C, preferably 80 to 150°C and normal pressure, to give compounds of the general formula (Ik)



in which

R^1 , G and R^{45} have the abovementioned meaning,

and are then reacted in the presence of an acid, preferably hydrobromic acid, to give compounds of the general formula (IId)



or

[D] compounds of the general formula (VI)



in which

R^1 , A and D' have the meaning indicated in Claim 8,

are reacted with compounds of the general formula (XIV)



in which

R^{46} has the meaning indicated for R^{36} and is identical to or different from this,

E has the abovementioned meaning,

G' represents a doubly bonded 5- to 7-membered aromatic heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of sulphur, nitrogen and/or oxygen, which can optionally be substituted by one or more, identical or different substituents as defined for G in Claim 1 and

R⁴⁷ represents halogen, preferably chlorine or bromine,

to give a compound of the general formula (XV)



in which

R¹, A, D', E, G' and R⁴⁷ have the abovementioned meaning,

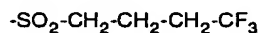
in inert solvents, if appropriate in the presence of a base, and are then transformed with potassium amide in liquid ammonia into the corresponding free amines of the general formula (IIe)



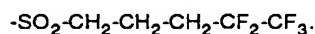
in which

R¹, A, D', E and G' have the abovementioned meaning.

12. Compounds of the formulae



or



13. Pharmaceutical composition which as active constituent comprises at least one compound according to any one of Claims 1 to 7 mixed together with at least one pharmaceutically tolerable essentially non-toxic vehicle or excipient.

14. Compounds according to any one of Claims 5 to 7 for use as a medicament in the treatment of humans and animals.

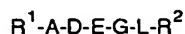
15. Use of the compounds according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a medicament for the prevention and/or treatment of neurodegenerative disorders.

16. Use of the compounds according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a medicament for the prevention and/or treatment of cerebral ischaemias and craniocerebral trauma.

17. Use of the compounds according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a medicament for the treatment of states of pain, emesis, nausea, glaucoma, asthma, anorexia, convulsions, rheumatism, sedation and mobility disorders.

Revendications

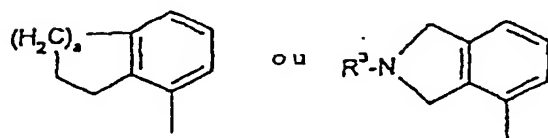
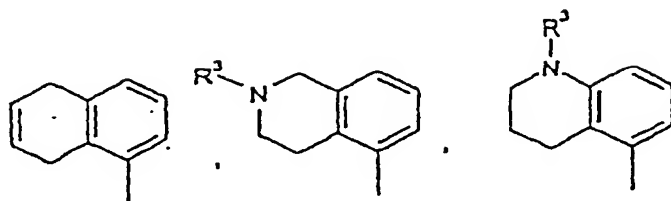
1. Composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R^1 est un reste naphthyle ou un reste de formule



dans laquelle

a représente le nombre 1 ou 2,

R^3 est l'hydrogène, un reste alcényle en C_2 à C_6 , alkyle en C_1 à C_6 ou acyle en C_1 à C_6 ,

tous les systèmes de noyaux et les restes énumérés ci-dessus portant éventuellement un ou plusieurs restes identiques ou différents éventuellement géminés, qui sont choisis dans le groupe comprenant les substituants suivants :

halogéno, carboxyle, hydroxy, phényle, alkoxy en C_1 à C_6 , (alkoxy en C_1 à C_6)-carbonyle, alkyle en C_1 à C_6 qui peut être substitué de son côté par un radical halogéno, alkylsulfonyloxy en C_1 à C_6 , azide, amino, mono-(alkyle en C_1 à C_6)-amino, di-(alkyle en C_1 à C_6)-amino ou hydroxy, un groupe de formule $-(CO)_b-NR^4R^5$, dans laquelle

b est le nombre 0 ou 1,

R^4 et R^5 sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un radical phényle, acyle en C_1 à C_6 , cycloacyle en C_4 à C_7 , benzoyle ou alkyle en C_1 à C_6 qui est éventuellement substitué par un radical amino, mono-(alkyle en C_1 à C_6)-amino, di-(alkyle en C_1 à C_6)-amino,

ou bien

R⁴ et R⁵ forment conjointement avec l'atome d'azote un hétérocycle saturé pentagonal ou hexagonal, qui peut contenir le cas échéant un ou plusieurs autres hétéro-atomes de la série S, O et/ou un ou plusieurs restes de formule -NR⁸ dans laquelle

R⁸ est l'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆ ou acyle en C₁ à C₆,

et
un groupe de formule -NR⁶-SO₂-R⁷
dans laquelle

R⁶ est l'hydrogène, un radical phényle, alkyle en C₁ à C₆ ou acyle en C₁ à C₆,

R⁷ est un radical phényle ou alkyle en C₁ à C₆,

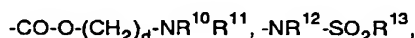
A et E
D sont identiques ou différents et représentent une liaison ou un groupe alkylène en C₁ à C₄, représente un atome d'oxygène ou un reste de formule -S(O)_c- ou -N(R⁹)-, où

c représente le nombre 0, 1 ou 2,

R⁹ est l'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆ ou acyle en C₁ à C₆,

G représente un reste aryle en C₆ à C₁₀, comprenant deux liaisons ou un hétérocycle aromatique pentagonal à heptagonal comprenant deux liaisons et ayant jusqu'à 3 hétéro-atomes de la série S, N et/ou O, qui sont éventuellement substitués avec un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont choisis dans le groupe comprenant les substituants suivants :

hydroxy, trifluorométhyle, carbonyle, halogéno, alkyle en C₁ à C₆, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle ainsi que des groupes de formules



dans lesquelles

d représente un nombre 1, 2, 3 ou 4,

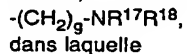
e et f sont identiques ou différents et désignent le nombre 0 ou 1,

R¹ et R¹¹ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont différents,

R¹² a la définition indiquée ci-dessus pour R⁶ et il est identique ou en est différent,

R¹³ a la définition indiquée ci-dessus pour R⁷ et il est identique ou en est différent,

R¹⁴ et R¹⁵ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont différents, ou forment indépendamment l'un de l'autre un reste de formule



g est le nombre 1, 2, 3 ou 4

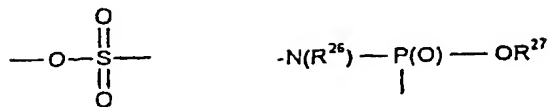
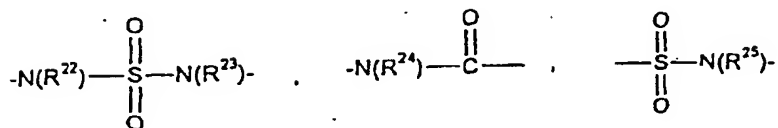
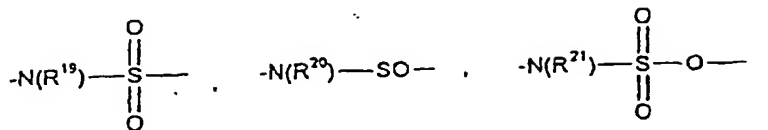
et

R¹⁷ et R¹⁸ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont différents,

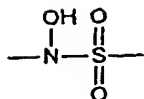
R¹⁶ est un groupe aryle en C₆ à C₁₀.

L représente un reste de formule

-O-, -NH-,



ou



où le rattachement des restes à G s'effectue de façon cadrée à gauche,
et où

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ et R²⁷ sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène
ou un groupe alkyle en C₁ à C₄,
ou bien

R¹⁹ est un reste de formule -SO₂R²

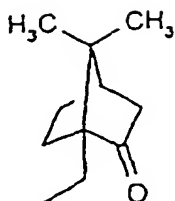
R²

est un reste aryle en C₆ à C₁₀, ou un hétérocycle saturé ou aromatique, pentagonal ou heptagonal
ayant jusqu'à 3 hétéro-atomes de la série S, N et/ou O, qui sont éventuellement substitués avec un
ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont choisis dans le groupe des substituants
suivants :

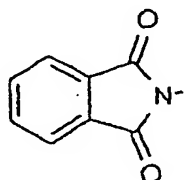
halogène, trifluorométhyle, nitro, amino et alkyle en C₁ à C₆,

ou bien

le reste de formule



ou le reste morpholine, ou bien
un reste cycloalkyle en C₃ à C₈, ou bien
un reste alkyle en C₁ à C₁₂, alcényle en C₂ à C₁₂ ou alcynyle en C₂ à C₁₂, ces restes pouvant porter
un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, du groupe constitué des substituants :
halogéno, trifluorométhyle, hydroxy, cyano, azido, alkoxy en C₁ à C₆, perfluoralkoxy en C₁ à
C₆, alkoxy en C₁ à C₆ partiellement fluoré, un reste de formule



où R²⁸ et R²⁹ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont
différents,

phényle, portant éventuellement ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont
choisis dans le groupe des substituants :

halogéno, nitro, hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆ et un groupe de formule
-NR³⁰R³¹,

dans laquelle R³⁰ et R³¹ sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un
radical alkyle en C₁ à C₆ ou acyle en C₁ à C₆,

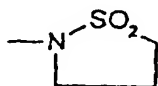
et un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal ayant jusqu'à 3 hétéro-atomes de la
série S, N et/ou O, portant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui
sont choisis dans le groupe des substituants suivants :

halogéno, nitro, hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆ et un groupe de formule
-NR³⁰R³¹

dans laquelle R³⁰ et R³¹ sont tels que définis ci-dessus,

ou bien

L et R² forment ensemble un reste de formule

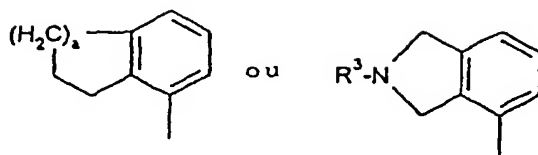
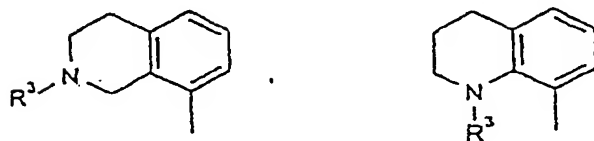
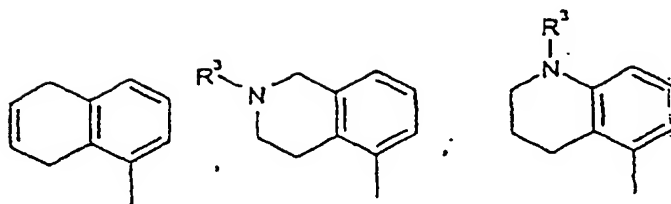


et des sels de ces composés, destinés à être utilisés comme médicament en médecine humaine et en médecine
vétérinaire.

2. Composés de formule (I) suivant la revendication 1, dans lesquels

R¹

est un reste naphtyle ou un reste de formule



où

a représente le nombre 1 ou 2,

R³ est l'hydrogène, un radical alcényle en C₂ à C₄, alkyle en C₁ à C₄ ou acyle en C₁ à C₄,

et où tous les systèmes de noyaux et les restes énumérés ci-dessus portent éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents éventuellement géminés, qui sont choisis dans le groupe des substituants suivants :

halogéno; carboxyle, hydroxyle, phényle, alkoxy en C₁ à C₄, (alkoxy en C₁ à C₅)-carbonyle, alkyle en C₁ à C₆ qui peut éventuellement être lui-même substitué par un radical halogéno, alkyl-sulfonyloxy en C₁ à C₄, azido, amino, mono-(alkyle en C₁ à C₄)-amino, di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino ou hydroxy, un groupe de formule -(CO)_b-NR⁴R⁵, dans laquelle

b a la valeur 0 ou 1,

R⁴ et R⁵ sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un reste phényle, acyle en C₁ à C₄, cycloacyle en C₄ à C₇, benzoyle ou un reste alkyle en C₁ à C₄ qui est éventuellement substitué par un radical amino, mono-(alkyle en C₁ à C₄), di-(alkyle en C₁ à C₄),

ou bien

EP 0 966 436 B1

R⁴ et R⁵ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau morpholine, pipéridine ou N-méthylpipérazine,

et
un groupe de formule -NR⁶-SO₂-R⁷
dans laquelle

R⁶ est l'hydrogène, un radical phényle, alkyle en C₁ à C₄ ou acyle en C₁ à C₄,

et

R⁷ est un radical phényle ou alkyle en C₁ à C₅,

A et E

sont identiques ou différents et représentent une liaison ou un groupe alkylène en C₁ à C₄,

D

est un atome d'oxygène ou un reste de formule -S(O)_c- ou -N(R⁹)-, où

c représente le nombre 0, 1 ou 2,

R⁹ est l'hydrogène ou un reste alkyle en C₁ à C₄ ou acyle en C₁ à C₄,

G

représente un reste phényle, naphtyle, pyrimidyle, pyridazinyle ou pyridyle à deux liaisons, ces restes portant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont choisis dans le groupe des substituants suivants :

hydroxy, trifluorométhyle, carboxyle, halogéno, alkyle en C₁ à C₄, hydroxyalkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄, (alkoxy en C₁ à C₄)-carbonyle, ainsi que des groupes de formules

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵ et -OR¹⁶,

dans lesquelles

d représente le nombre 1, 2, 3 ou 4,

e et f sont identiques ou différents et représentent le nombre 0 ou 1,

R¹⁰ et R¹¹ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont différents,

R¹² a la définition indiquée ci-dessus pour R⁶ et il est identique ou en est différent,

R¹³ a la définition indiquée ci-dessus pour R⁷ et il est identique ou en est différent,

R¹⁴ et R¹⁵ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ ou y sont identiques et en sont différents, ou représentent indépendamment l'un de l'autre un reste de formule - (CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸, dans laquelle

g représente le nombre 1, 2 ou 3

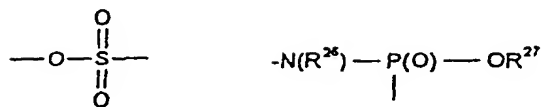
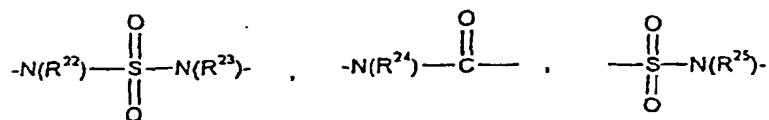
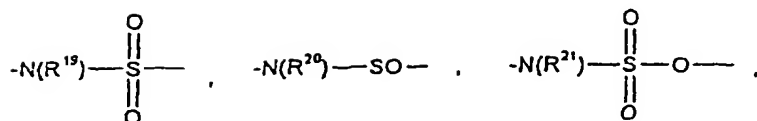
et

R¹⁷ et R¹⁸ ont la définition indiquée ci-dessus pour R¹⁰ et R¹¹ et y sont identiques ou en sont différents,

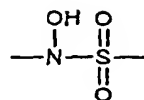
R¹⁶ est un groupe phényle ou naphthyle,

L représente un reste de formule

-O-, -NH-,



ou



où le rattachement des restes à G est cadré à gauche,
et
où

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ et R²⁷ sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou des groupes alkyle en C₁ à C₃,

ou bien

R¹⁹ représente un reste de formule -SO₂R²

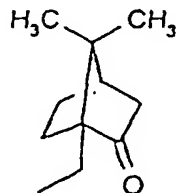
R²

est un reste phényle, naphthyle, pyridyle, furyle, thiényl ou pyrimi-

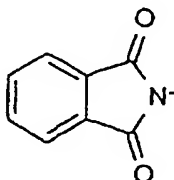
dine, ces restes portant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis dans le groupe des substituants suivants :

halogéno, amino, trifluorométhyle, nitro, et alkyle en C₁ à C₄,

ou bien
le reste de formule



ou un reste morpholine,
ou bien
un reste cyclopropyle, cyclohexyle ou cyclopentyle, ou bien
un reste alkyle en C₁ à C₁₀, alcényle en C₂ à C₁₀ ou alcynyle en C₂ à C₁₀, ces restes portant éventuellement un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, du groupe des substituants suivants :
halogéno, trifluorométhyle, hydroxy, azido, alkoxy en C₁ à C₄, perfluoralkyle en C₁ à C₅, alkoxy en C₁ à C₄ partiellement fluoré, un reste de formule



dans laquelle

R²⁸ et R²⁹ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont différents,

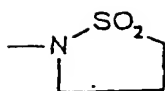
un reste phényle, portant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents, du groupe des substituants :

halogéno, nitro, hydroxy, alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄ et un groupe de formule -NR³⁰R³¹, où R³⁰ et R³¹ sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁ à C₄, ou acyle en C₁ à C₄,

pyridyle et pyrimidine portant chacun le cas échéant un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis dans le groupe des substituants suivants :

halogéno, nitro, hydroxy, alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄ et un groupe de formule -NR³⁰R³¹ dans laquelle R³⁰ et R³¹ sont tels que définis ci-dessus, ou bien

L et R² forment ensemble un reste de formule

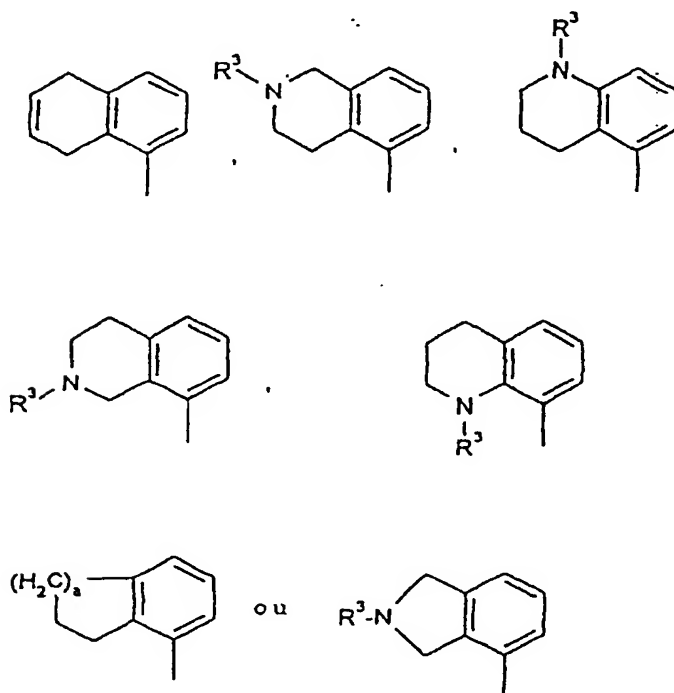


et des sels de ces composés, destinés à être utilisés comme médicament en médecine humaine et en médecine vétérinaire.

3. Composés de formule (I) suivant la revendication 1, formule dans laquelle

R^1

est un reste naphthyle ou un reste de formule



dans laquelle

a représente le nombre 1 ou 2,

R^3 est l'hydrogène, un groupe alcényle en C_2 ou C_3 , alkyle en C_1 à C_3 ou acyle en C_1 à C_3 .

tous les systèmes de noyaux indiqués ci-dessus portant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents éventuellement géminés, qui sont choisis dans le groupe des substituants suivants :

chloro, fluoro, carboxyle, hydroxyle, phényle, alkoxy en C_1 à C_3 , (alkoxy en C_1 à C_4)-carbonyle, alkyle en C_1 à C_4 , qui peut lui-même être substitué par un radical chloro ou hydroxy, un groupe de formule $-(CO)_b-NR^4R^5$,

dans laquelle

b représente le nombre 0 ou 1,
 R⁴ et R⁵ sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un radical acyle en C₁ à C₃, cycloacyle en C₄ à C₆, benzoyle ou un radical alkyle en C₁ à C₃ qui est éventuellement substitué par un radical amino, mono-(alkylamino en C₁ à C₃), di-(alkyle en C₁ à C₃)-amino,

ou bien

R⁴ et R⁵ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau morpholine, pipéridine ou N-méthylpipérazine, et un groupe de formule -NR⁶-SO₂-R⁷ dans laquelle

R⁶ est l'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₃ ou acyle en C₁ à C₃,

et

R⁷ est un groupe phényle ou alkyle en C₁ à C₄,

A et E

sont identiques ou différents et forment une liaison ou un groupe alkyle en C₁ à C₃,

D

représente un atome d'oxygène ou un reste de formule -S(O)_c- ou -N(R⁹)-, où

c représente le nombre 0, 1 ou 2,

R⁹ est l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁ à C₃ ou acyle en C₁ à C₃,

G

représente un reste phényle, naphtyle, pyrimidyle, pyridazinyle ou pyridyle comprenant deux liaisons, portant le cas échéant un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis dans le groupe des substituants :

hydroxy, trichlorométhyle, carboxyle, fluoro, chloro, bromo, alkyle en C₁ à C₃, hydroxyalkyle en C₁ à C₃, alkoxy en C₁ à C₃, (alkoxy en C₁ à C₃)-carbonyle, ainsi que des groupes de formules

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵CH₂OH et -OR¹⁶,

dans lesquelles

d représente le nombre 1, 2 ou 3,

e et f sont identiques ou différents et représentent le nombre 0 ou 1,

R¹⁰ et R¹¹ représentent l'hydrogène ou le groupe méthyle,

R¹² est l'hydrogène,

R¹³ est un reste alkyle en C₁ à C₄,

R¹⁴ et R¹⁵ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et

y sont identiques ou en sont différents, ou forment un reste de formule $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$, dans laquelle

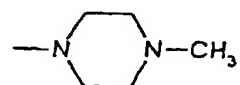
g représente le nombre 1, 2 ou 3

et

R^{17} et R^{18} représentent l'hydrogène ou des restes méthyle,

ou bien

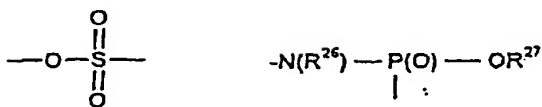
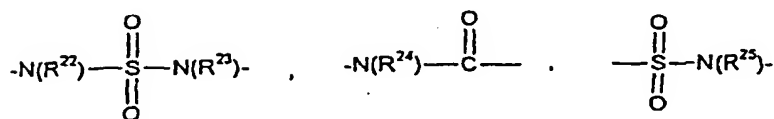
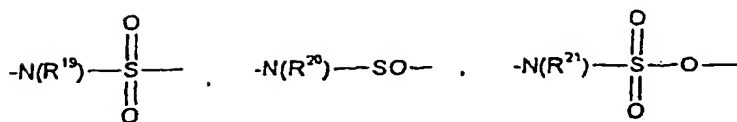
R^{14} et R^{15} forment conjointement avec l'azote un reste de formule



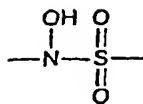
R^{16} est un reste phényle ou naphthyle,

est un reste de formule

$O-$, $-NH-$,



ou



où le rattachement des restes à G s'effectue de façon cadrée
à gauche,
et
où

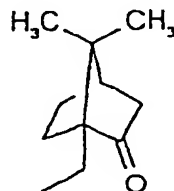
R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ et R²⁷ sont identiques ou
différents et repré-
sentent l'hydrogène ou un reste méthyle ou éthyle,

ou bien

R¹⁹ est un reste de formule -SO₂R²

est un reste phényle, furyle ou pyridyle, ces restes portant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis dans le groupe des substituants :

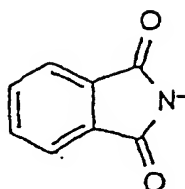
fluoro, chloro, bromo ou trifluorométhyle,
ou bien
un reste de formule



ou morpholine,
ou bien

un reste cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
un reste alkyle en C₁ à C₈, alcényle en C₂ à C₈ ou alcynyle en C₂ à C₈, ces restes portant éventuellement un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, qui sont choisis entre les substituants suivants :

fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, hydroxy, azido, alkoxy en C₁ à C₆, perfluoralkoxy en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄ à substituant trifluorométhyle, un reste de formule



où

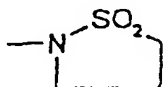
R²⁸ et R²⁹ représentent l'hydrogène ou le radical méthyle, phényle, pyridyle et pyrimidyle portant le cas échéant un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis dans le groupe constitué de :

fluor, chlore, brome, nitro, hydroxy, alkyle en C₁ à C₃, alkoxy en C₁ à C₃ et un groupe de formule -NR³⁰R³¹,

où R³⁰ et R³¹ sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou des restes méthyle ou méthylcarbonyle,

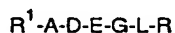
ou bien

L et R² forment ensemble un reste de formule



et des sels de ces composés, destinés à être utilisés comme médicament en médecine humaine et en médecine vétérinaire.

4. Composés de formule générale (I)



(I)

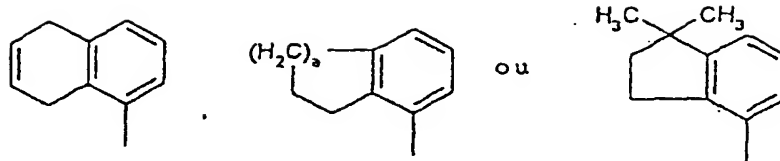
dans laquelle R¹, A, D, E, G, L et R² ont les définitions indiquées dans les revendications 1 à 3, à l'exception des composés de formule générale (I) dans lesquels

R¹ est un reste naphth-1-yle, dont la position 3 est éventuellement substituée avec du chlore ou un radical alkyle en C₁ à C₄ et la position 4 est éventuellement substituée avec du chlore ou un radical phényle,
A et E représentent une liaison,
D est un atome d'oxygène,
G est un groupe 1,4-phénylène qui est éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁ à C₄,
L est un atome d'oxygène, et
R² est un groupe méthyle,

à l'exception du m-bis-(1-naphtyloxy)-benzène.

5. Composés de formule (I) suivant la revendication 1 dans laquelle

R¹ est un reste naphthyle ou un reste de formule



dans laquelle

a représente le nombre 1 ou 2,

tous les systèmes de noyaux et tous les restes énumérés ci-dessus portant éventuellement 1 à 3 substituants éventuellement géminés identiques ou différents qui sont choisis dans le groupe des substituants suivants :

halogéno, carboxyle, hydroxy, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, alkyle en C₁ à C₆ qui peut lui-même être substitué par un radical halogéno ou hydroxy, un groupe de formule -(CO)_b-NR⁴R⁵, dans laquelle

b représente le nombre 0 ou 1,

R⁴ et R⁵ sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou un radical phényle ou alkyle en C₁ à C₆,

et

un groupe de formule -NR⁶-SO₂-R⁷ dans laquelle

R⁶ est l'hydrogène, un radical phényle ou alkyle en C₁ à C₆,

R⁷ est un radical phényle ou alkyle en C₁ à C₆,

A et E

D sont identiques ou différents et représentent une liaison ou un groupe alkylène en C₁ à C₄, est un atome d'oxygène ou représente un reste de formule -S(O)_c- ou -NH-, où

c représente le nombre 0, 1 ou 2,

G

est un reste aryle en C₆ à C₁₀ comprenant deux liaisons ou un hétérocycle aromatique pentagonal à heptagonal comprenant deux liaisons ayant jusqu'à 3 atomes de carbone de la série S, N et/ou O, qui portent éventuellement 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis dans le groupe des substituants suivants :

hydroxy, carboxyle, halogéno, alkyle en C₁ à C₆, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, de même que des groupes de formules



où

d représente le nombre 1, 2, 3 ou 4,

R¹⁰ et R¹¹ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont différents,

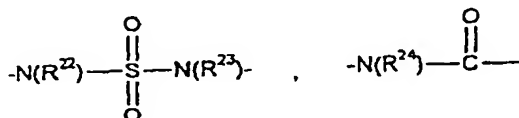
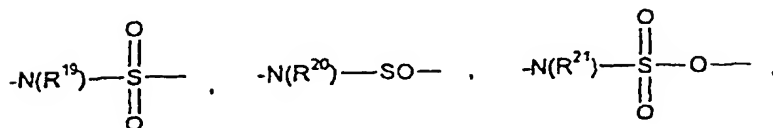
R¹² a la définition indiquée ci-dessus pour R⁶ et il est identique ou en est différent,

R¹³ a la définition indiquée ci-dessus pour R⁷ et il est identique ou en est différent,

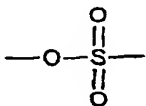
R¹⁴ et R¹⁵ ont la définition indiquée ci-dessus pour R⁴ et R⁵ et y sont identiques ou en sont différents, ou forment conjointement avec l'atome d'azote un hétérocycle pentagonal ou

hexagonal qui peut encore contenir le cas échéant un autre hétéro-atome de la série S et O ou un groupe de formule -NH-,

L représente un reste de formule



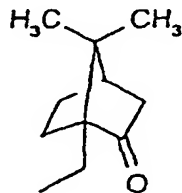
ou



le rattachement des restes à G étant cadré du côté gauche,
et R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ et R²⁴ sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène ou des restes alkyle en C₁ à C₄,

R² est un reste phényle qui porte éventuellement un substitué halogéno, trifluorométhyle, nitro, amino ou alkyle en C₁ à C₆,

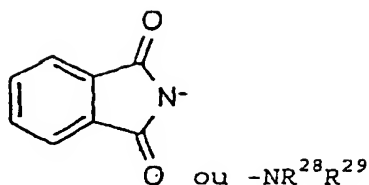
R² représente le reste de formule



ou une morpholine, ou bien

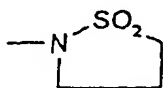
un reste perfluoralkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou bien

un reste alkyle en C₁ à C₁₂ ou alcynyle en C₂ à C₁₂, ces restes portant éventuellement un substituant halogéno, trifluoréthyle, hydroxy, azido ou un reste de formule



10 où R^{28} et R^{29} ont la définition indiquée pour R^4 et R^5 et y sont identiques ou en sont différents et/ ou le cas échéant un substituant phényle ou un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal ayant jusqu'à 3 hétéro-atomes de la série S, N et/ou O, ces substituants pouvant eux-mêmes être substitués jusqu'à deux fois identiques ou différentes par un radical halogéno, nitro, hydroxy, alkyle en C_1 à C_6 , alkoxy en C_1 à C_6 ou par un groupe de formule $-NR^{30}R^{31}$, dans laquelle R^{30} et R^{31} sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_6 ou acyle en C_1 à C_6 .

15 L et R^2 forment ensemble un reste de formule

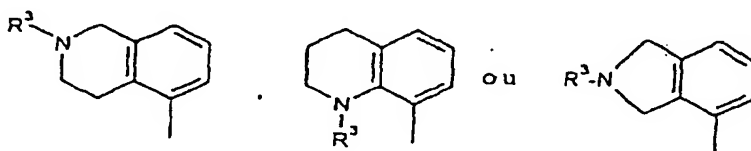


25 et leurs sels.

30 6. Composés de formule (I) suivant la revendication 1, dans laquelle

R^1 est un reste naph-1-yle, éventuellement substitué par un radical alkyle en C_1 à C_6 à substituant hydroxy, acylamino en C_1 à C_6 , amino ou alkoxy en C_1 à C_6 , un reste indane-4-yle substitué par un radical hydroxyalkyle en C_1 à C_6 ,

35 un reste de formule



dans laquelle

50 R^3 est un reste alkyle en C_1 à C_6 ,

E et A forment un liaison,

D est un atome d'oxygène,

55 G est un reste 1,3-phénylène, 1,4-phénylène ou 2,5-pyridylène, ces restes étant éventuellement substitués par un halogène,

L est un reste de formule $-NH-SO_2-$ ou $-O-SO_2-$

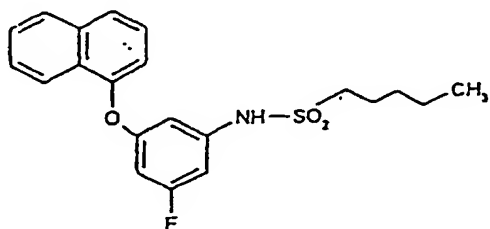
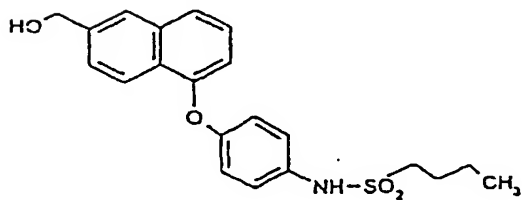
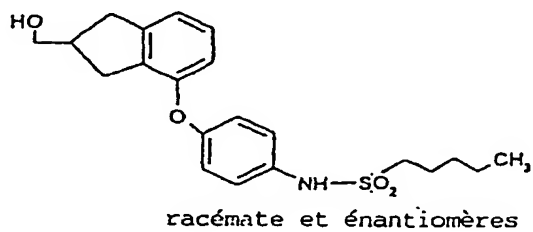
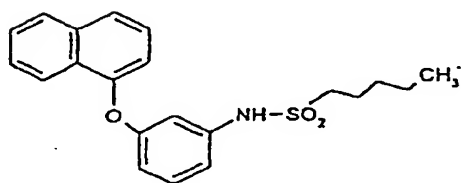
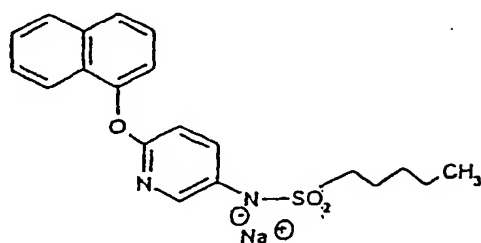
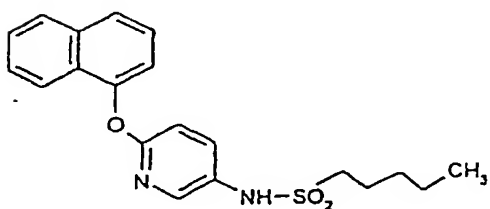
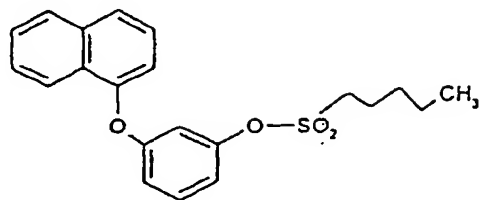
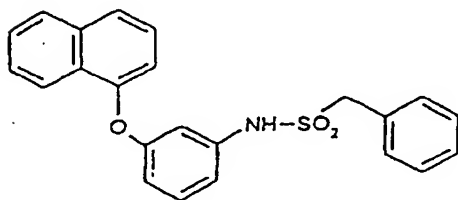
et

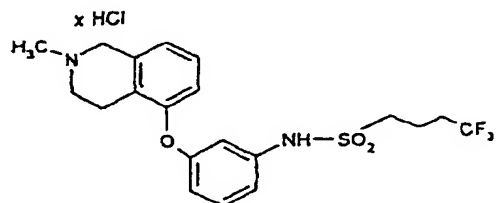
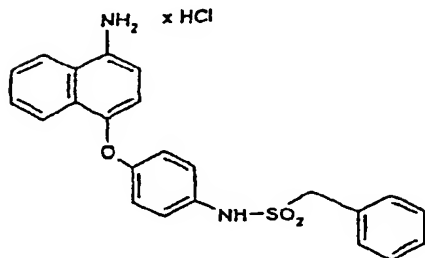
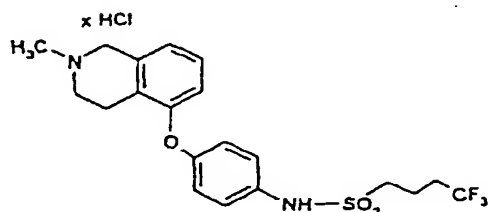
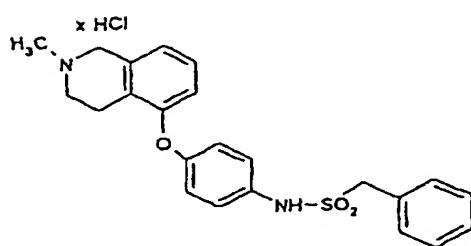
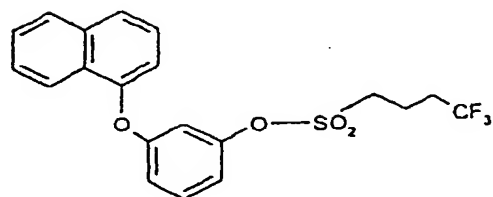
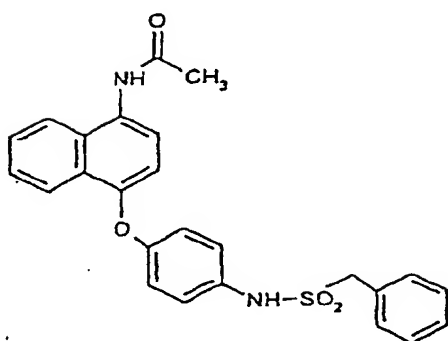
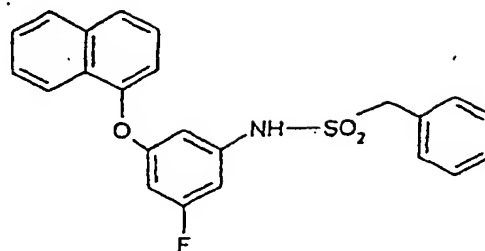
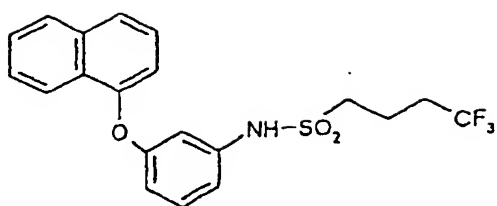
R^2 représente un reste alkyle en C_1 à C_6 qui est éventuellement substitué par un radical chloro, trifluoro-

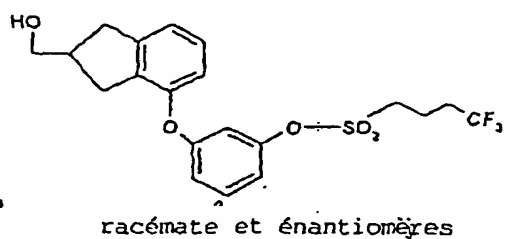
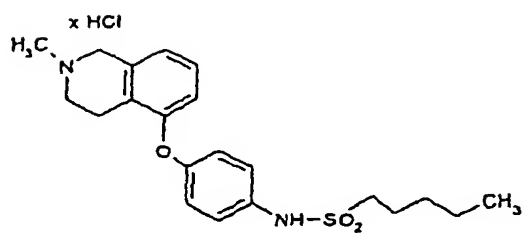
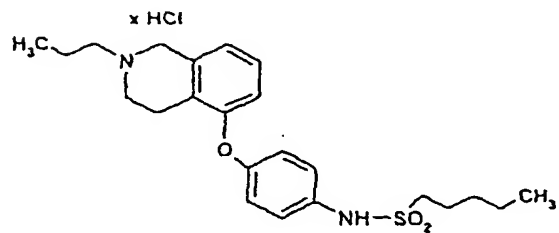
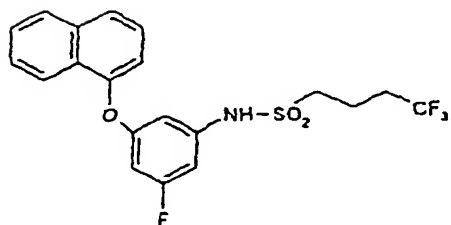
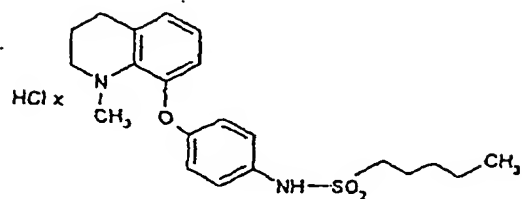
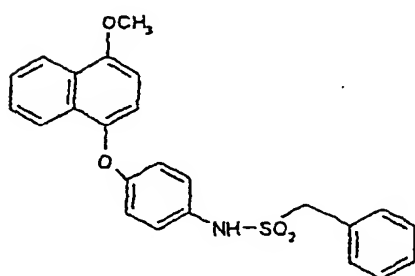
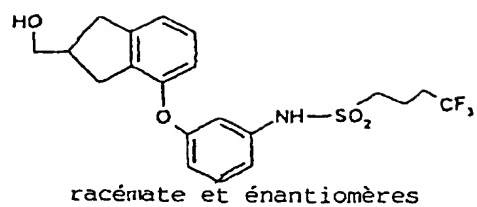
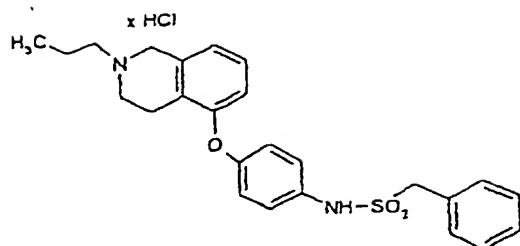
méthyle, par un reste de formule $-O-CH_2-CF_3$ ou par un reste phényle ou un reste pyridyle qui peuvent être eux-mêmes substitués par du brome ou du chlore,

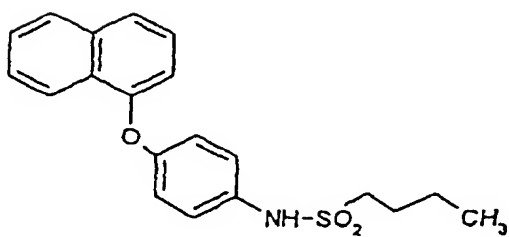
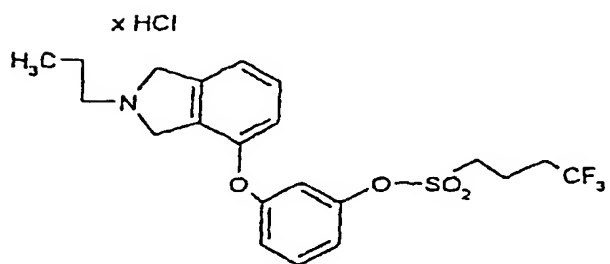
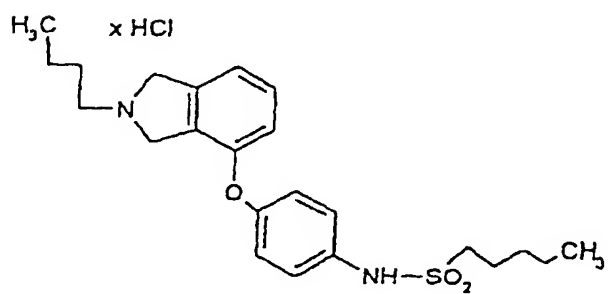
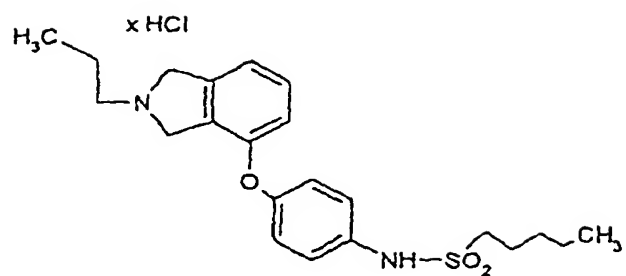
et leurs sels.

7. Composés de formules suivantes :









5

10

15

20

25

30

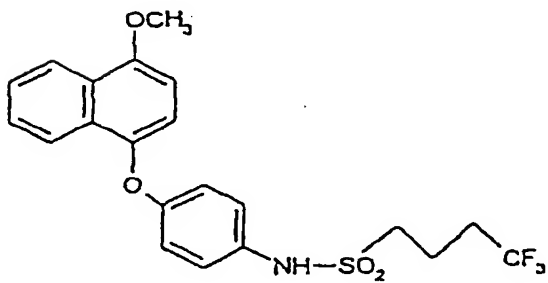
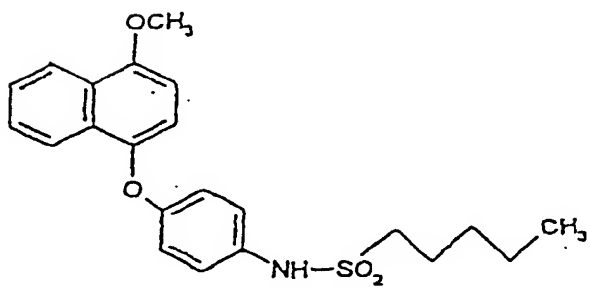
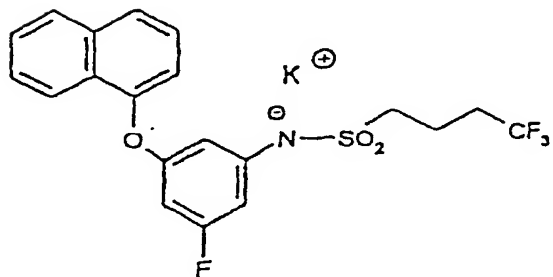
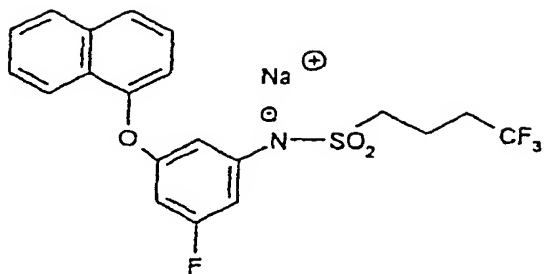
35

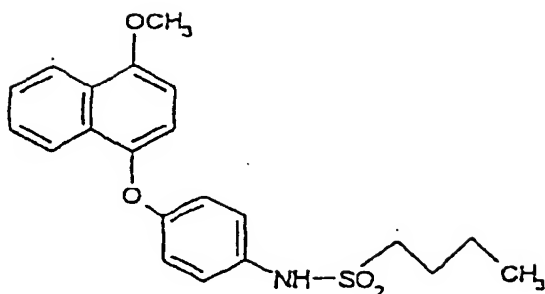
40

45

50

55





8. Procédé de production des composés de formule suivant la revendication 4, dans lequel

[A] on fait réagir des composés de formule générale (II)



dans laquelle

R^1 , A, D, E et G ont la définition indiquée dans la revendication 1 et
M représente l'oxygène ou un reste $-N(R^{32})-$ et
 R^{32} est l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 ,

avec des composés de formule générale (III)



dans laquelle

R^2 a la définition indiquée dans la revendication 1,
 R^{33} est un halogène, de préférence le chlore ou l'iode,
Q est un reste de formule $-SO_2-$, $-SO-$, $-CO-$, $-P(O)(OR^{27})-$ ou une liaison simple,

où

R^{27} a la définition indiquée dans la revendication 1, pour obtenir des composés de formule générale (Ia)



dans laquelle

R^1 , A, D, E, G, M, Q et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus,

dans des solvants inertes, le cas échéant en présence d'une base,
ou bien

[B] on fait réagir des composés de formule générale (II) tout d'abord avec un ester trialkylsilylique d'acide chlorosulfonique, de préférence l'ester triméthylsilylique d'acide chlorosulfonique, on ajoute un acide puis on fait réagir avec un agent de chloration, de préférence le pentachlorure de phosphore, pour obtenir un composé de formule générale (IV)

EP 0 966 436 B1



dans laquelle R^1 , A, D, E, G et M ont la définition indiquée ci-dessus, puis on fait réagir les composés obtenus avec des composés de formule générale (V)



dans laquelle

R^2 a la définition indiquée dans la revendication 1 et
T représente l'oxygène ou l'azote,

pour obtenir des composés de formule générale (Ib)



dans laquelle

R^1 , A, D, E, G, M, T et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus,

dans des solvants inertes, éventuellement en présence de $Bzl-Net^+_3 + Cl^-$ et d'une base
ou bien

[C] on fait réagir des composés de formule générale (VI)



dans laquelle

R^1 et A ont la définition indiquée ci-dessus et
D' représente l'oxygène, le soufre ou un groupe $-N(R^9)-$ et
 R^9 a la définition indiquée dans la revendication 1,

avec des composés de formule générale (VII)



dans laquelle

E, G et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus et
 R^{34} est un groupe partant, de préférence un halogène, notamment le fluor, le chlore ou le brome,

pour obtenir des composés de formule générale (Ic)

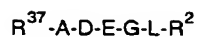


dans laquelle

R^1 , A, D', E, G et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus,

ou bien

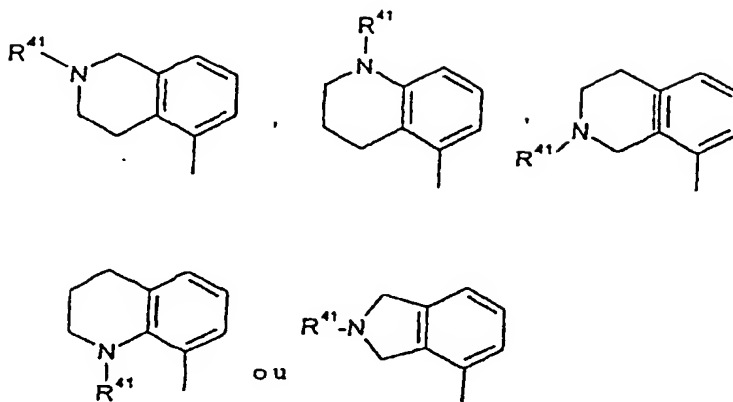
[D] on fait réagir des composés de formule générale (Id)



(Id)

dans laquelle

A, D, E, G, L et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus et
 R^{37} est un reste de formule



où

R^{41} est un groupe alkyle en C_1 à C_6

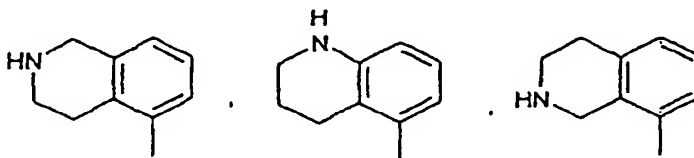
avec un ester d'acide chloroformique, de préférence l'ester 1-(1-chloro)-éthylique d'acide chloroformique ou l'ester méthylique d'acide chloroformique, puis avec des alcools, de préférence le méthanol, éventuellement en présence d'une base, pour obtenir des composés de formule générale (Ie)

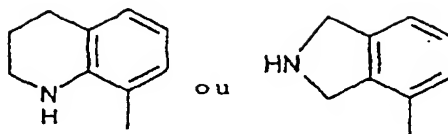


(Ie)

dans laquelle

A, D, E, G, L et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus et
 R^{38} représente un reste de formule





10 ou bien

[E] on fait réagir des composés de formule générale (Ie) avec des cétones en C₁ à C₆ ou des aldéhydes en C₁ à C₆ en présence d'un agent réducteur, de préférence le cyanoborohydrure de sodium, éventuellement en présence d'un acide pour obtenir des composés de formule générale (If)



20 dans laquelle

A, D, E, G, L et R² ont la définition indiquée ci-dessus et

25 R³⁹ est un groupe alcényle en C₃ à C₆ ou alkyle en C₁ à C₆,

ou bien

[F] on fait réagir des composés de formule générale (Ie) avec des composés de formule générale (VIII)



dans laquelle

35 R³ a la définition indiquée dans la revendication 1

R³⁵ est un groupe partant, de préférence un halogène

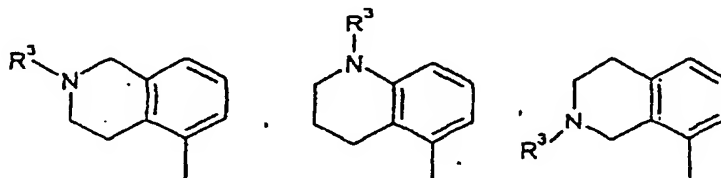
dans des solvants inertes, éventuellement en présence d'une base, pour obtenir des composés de formule générale (Ig)

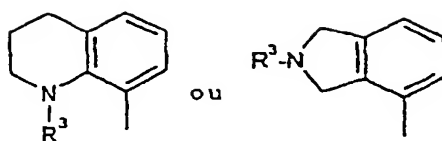


dans laquelle

45 A, D, E, G, L et R² ont la définition indiquée ci-dessus et

R⁴⁰ représente un reste de formule



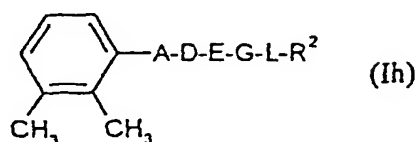


où

10 R^3 a la définition indiquée ci-dessus,

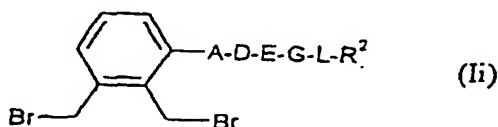
ou bien

15 [G] on transforme des composés de formule générale (Ih)



25 dans laquelle

A, D, E, G, L et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus, par bromation radicalaire, par exemple avec le N-bromosuccinimide, dans un solvant inerte en composés de formule générale (Ii)



35 dans laquelle

40 A, D, E, G, L et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus, que l'on fait ensuite réagir avec des composés de formule générale (IX) ou (X)



formules dans lesquelles

50 R^{42} est un groupe alkyle en C_1 à C_6 et

R^3 a la définition indiquée ci-dessus,

55 dans des solvants inertes, éventuellement en présence d'une base, pour obtenir des composés de formule générale (Ij)

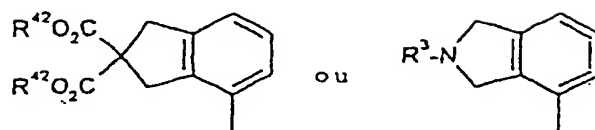


dans laquelle

A, D, E, G, L et R² ont la définition indiquée ci-dessus et
R⁴³ représente un groupe

5

10



15

où

R⁴² et R³ ont la définition indiquée ci-dessus,

20 et le cas échéant, on l'introduit et l'on transforme en dérivés les substituants énumérés ci-dessus selon des modes opératoires classiques,
et au cas où D représente un groupe -SO- ou -SO₂-, on effectue une oxydation selon des modes opératoires classiques en partant des thioéthers correspondants (D = S),
et dans le cas des composés d'ammonium, on effectue l'alkylation en partant des amines correspondantes.

25

9. Composés de formule générale (II)

R¹-A-D-E-G-M-H

(II)

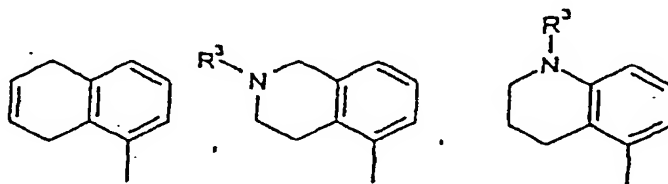
30

dans laquelle

R¹ est un reste de formule

35

40

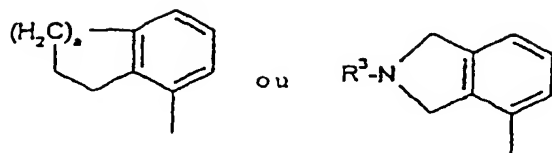


45

50



55



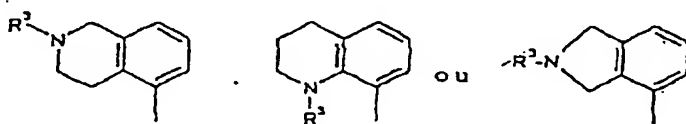
dans laquelle

10
a représente le nombre 1,
R³ est l'hydrogène, un groupe alcényle en C₂ à C₆, alkyle en C₁ à C₆ ou acyle en C₁ à C₆,

15 et où tous les systèmes cycliques et les restes énumérés ci-dessus sont éventuellement substitués comme indiqué dans la revendication 1, et
A, D, E, G et M ont les définitions indiquées dans les revendications 1 et 8.

10. Composés de formule générale (II) suivant la revendication 9, formule dans laquelle

20 R¹ représente un reste indane-4-yle substitué par un radical hydroxyalkyle en C₁ à C₆, ou bien
un reste de formule



dans laquelle

35 R₃ est un radical alkyle en C₁ à C₆,
A, D, E et G ont les définitions indiquées dans la revendication 6 et
M a la définition indiquée dans la revendication 8.

11. Procédé de production de composés suivant la revendication 9, caractérisé en ce que

40 [A] on fait réagir des composés de formule générale (VI)



dans laquelle
R¹, A et D' ont la définition indiquée dans la revendication 8,
avec des composés de formule générale (XI)



dans laquelle

55 E et G ont la définition indiquée dans la revendication 1 et
R⁴⁴ est un groupe partant, de préférence un halogène

EP 0 966 436 B1

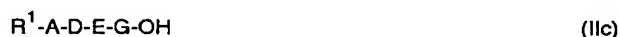
dans des solvants inertes, éventuellement en présence d'une base puis on fait réagir les composés obtenus avec des agents réducteurs classiques, de préférence $H_2/Pd/C$ dans un solvant inerte, ou bien avec l'hydrate d'hydrazine en présence de Pd/C , éventuellement avec hydrogénation simultanée des liaisons multiples carbone-à-carbone, pour obtenir des composés de formule générale (IIa)



dans laquelle
 R^1 , A, D', E et G ont la définition indiquée ci-dessus, ou bien
 [B] on fait réagir des composés de formule générale (IIb)



dans laquelle
 R^1 , A, D, E et G ont la définition indiquée ci-dessus, avec un agent de nitrosation, de préférence une solution aqueuse d'acide sulfurique et de nitrite de sodium, la réaction étant suivie d'un chauffage de préférence à une température de 60 à 100°C, pour obtenir des composés de formule générale (IIc)



dans laquelle
 R^1 , A, D, E et G ont la définition indiquée ci-dessus, ou bien
 [C] on fait réagir des composés de formule générale (XII)



dans laquelle

R^1 a la définition indiquée ci-dessus et
 R^{36} est un groupe partant, de préférence un halogène, notamment le brome, et

avec des composés de formule générale (XIII)



dans laquelle

G a la définition indiquée ci-dessus et
 R^{45} est un groupe alkyle en C_1 à C_6 , de préférence le groupe méthyle,

dans un solvant inerte, de préférence le diméthylformamide ou la pyridine, éventuellement en présence d'une base, de préférence le carbonate de calcium et le cas échéant en présence de sels de cuivre (I/II), de préférence l'oxyde de cuivre (II) ou d'iodure de cuivre (I), dans une plage de températures de 0°C à 200°C, de préférence de 80 à 150°C et sous pression normale, pour obtenir des composés de formule générale (Ik)



dans laquelle
 R^1 , G et R^{45} ont la définition indiquée ci-dessus, puis on fait réagir un des composés obtenus en présence d'un acide, de préférence l'acide bromhydrique, pour obtenir des composés de formule générale (IIId)



ou bien

[D] on fait réagir des composés de formule générale (VI)



dans laquelle

R^1 , A et D' ont la définition indiquée dans la revendication 8, avec des composés de formule générale (XIV)



dans laquelle

R^{46} a la définition indiquée pour R^{36} et y est identique ou en est différent,

E a la définition mentionnée ci-dessus,

G' est un hétérocycle aromatique pentagonal à heptagonal à deux liaisons, ayant jusqu'à 3 hétéro-atomes de la série soufre, azote et/ou oxygène, qui peut être substitué le cas échéant avec un ou plusieurs substituants identiques ou différents tels que définis pour G dans la revendication 1 et

R^{47} représente un halogène, de préférence le chlore ou le brome,

pour obtenir un composé de formule générale (XV)



dans laquelle

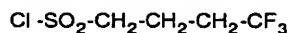
R^1 , A, D', E, G' et R^{47} ont la définition indiquée ci-dessus, dans des solvants inertes, éventuellement en présence d'une base puis on transforme les composés obtenus avec l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide en les amines libres correspondantes de formule générale (IIe)



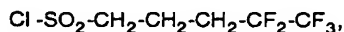
dans laquelle

R^1 , A, D', E et G' ont la définition indiquée ci-dessus.

12. Composés de formule



ou



13. Composition pharmaceutique qui comprend comme composant actif au moins un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7 en mélange avec au moins un support ou excipient essentiellement non toxique acceptable du point de vue pharmaceutique.

14. Composés suivant l'une quelconque des revendications 5 à 7, destinés à être utilisés comme médicament en

EP 0 966 436 B1

médecine humaine et en médecine vétérinaire.

15. Utilisation des composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement préventif et/ou curatif de maladies neurodégénératives.

5

16. Utilisation des composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement préventif et/ou curatif d'ischémies cérébrales ou de traumatismes crâne / cerveau.

17. Utilisation des composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'états douloureux, de vomissements, de nausées, du glaucome, de l'asthme, de l'anorexie, de convulsions, de rhumatismes, de sédation et de troubles moteurs.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55